

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA
INFORMÁTICA
Ingeniería de la Salud

**Modelado orientado a objetos del sistema de control de
la presión arterial en pacientes sometidos al
tratamiento de hemodiálisis**

Modeling of the arterial pressure control system in patients
undergoing hemodialysis treatment using an object
oriented approach

Realizado por
Manuel Jesús Aguilar Fernández
Tutorizado por
Francisco Javier Fernández De Cañete Rodríguez
Departamento
Ingeniería de sistemas y automática

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
MÁLAGA, Octubre de 2015

Fecha defensa: Octubre de 2015
El Secretario del Tribunal

Resumen:

Se ha realizado el modelado orientado a objetos del sistema de control cardiovascular en situaciones de diálisis aplicando una analogía eléctrica en el que se emplean componentes conectados mediante interconexiones. En este modelado se representan las ecuaciones diferenciales del sistema cardiovascular y del sistema de control barorreceptor así como las ecuaciones dinámicas del intercambio de fluidos y solutos del sistema hemodializador. A partir de este modelo se ha realizado experiencias de simulación en condiciones normales y situaciones de hemorragias, transfusiones de sangre y de ultrafiltración e infusión de fluido durante tratamiento de hemodiálisis.

Los resultados obtenidos muestran en primer lugar la efectividad del sistema barorreceptor para compensar la hipotensión arterial inducida por los episodios de hemorragia y transfusión de sangre. En segundo lugar se muestra la respuesta del sistema de control ante diferentes tasas de ultrafiltración durante la hemodiálisis y se sugieren valores óptimos para la adecuada operación.

Palabras clave:

- Modelado orientado a objetos
- Modelo del sistema cardiovascular
- Control barorreceptor
- Hemodiálisis
- Simulación por computador

Abstract:

It has performed an object-oriented modeling of the cardiovascular control during dialysis sessions in an electric analogy with individual components which join through interconnections. In this modeling, differential equations describe cardiovascular system and baroreceptor control, likewise dynamic equations of fluid exchange and solutes in the hemodialyzer system. From this model it has simulated some simulation experiences in normal, hemorrhage and blood transfusion conditions and ultrafiltration rate and fluid infusion during hemodialysis treatment.

Firstly, the results on simulation show the effectiveness of the baroreceptor control mechanism to compensate the hypotension induced by the hemorrhage and blood transfusion.

Secondly, it shows the control system response facing different ultrafiltration rates during hemodialysis and it suggests optimal values for the right operation.

Key words:

- Oriented-object modeling
- Cardiovascular system model
- Baroreceptor control
- Hemodialysis
- Computer simulation

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 7 |
| a. Motivación del TFG | 7 |
| b. Objetivos del TFG | 8 |
| c. Estado del Arte | 8 |
| d. Estructura de la memoria | 9 |
| e. Herramientas utilizadas | 9 |
| 2. Descripción del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis | 10 |
| a. Descripción del sistema cardiovascular | 10 |
| b. Descripción del sistema de control barorreceptor | 11 |
| c. Descripción del proceso de hemodiálisis..... | 12 |
| 3. Modelado orientado a objetos en SIMSCAPE..... | 13 |
| a. Modelado orientado a objetos | 13 |
| b. El entorno de simulación SIMULINK-SIMSCAPE | 14 |
| 4. Modelado del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis en SIMSCAPE..... | 16 |
| a. Modelado orientado a objetos del sistema cardiovascular | 16 |
| b. Modelado orientado a objetos del sistema de control barorreceptor ... | 19 |
| c. Modelado orientado a objetos del proceso de hemodiálisis. | 25 |
| i. Intercambio de solutos | 26 |
| ii. Intercambio de líquidos | 30 |
| d. Modelado conjunto del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis..... | 37 |
| 5. Experiencias realizadas | 37 |
| a. Modelo sin control barorreceptor..... | 38 |
| b. Modelo con control barorreceptor | 40 |
| c. Modelo con control barorreceptor y dializador..... | 44 |
| 6. Conclusiones..... | 51 |
| 7. Referencia bibliográfica..... | 52 |
| Anexo 1: Ecuaciones del sistema de control cardiovascular con intercambio en diálisis | 54 |
| a. Ecuaciones del sistema cardiovascular..... | 54 |
| b. Ecuaciones del sistema intercambio de diálisis | 55 |
| c. Ecuaciones del sistema control barorreceptor..... | 55 |

| | |
|---|----|
| Anexo 2: Parámetros del sistema de control cardiovascular con intercambio en diálisis | 57 |
| 1. Parámetros del sistema cardiovascular..... | 57 |
| 2. Parámetros del intercambio de soluto y agua | 57 |
| 1. Estado inicial..... | 57 |
| 2. Hemodiálisis..... | 58 |
| 3. Parámetros del sistema de control barorreceptor | 58 |
| Anexo 3: Nomenclatura | 58 |
| 1. Sistema cardiovascular | 58 |
| 2. Sistema de intercambio de solutos y fluidos | 59 |
| 3. Sistema de control barorreceptor | 59 |

1. Introducción

a. Motivación del TFG

Según un estudio realizado por la Universidad de Washington, El 2.08 por ciento de la población mundial con una por encima de los 70 años muere por enfermedades crónicas renales [1].

Estas muertes se podrían evitar con trasplantes de los órganos renales pero el problema es que no hay tantos donantes como personas que necesitan una donación. Por ello, se emplea la técnica de hemodiálisis en caso de insuficiencia renal cuando el no es posible mantener la composición y el volumen del fluido corporal. Concretamente, el dializador elimina el exceso de soluto (sodio, potasio y urea) y de agua a través de un intercambio por membrana semipermeable.

Durante la hemodiálisis el agua del plasma sufre una significativa reducción, casi del 15% del volumen circulatorio. Esto provoca un estado de hipovolemia que disminuye la presión arterial y supone una de las mayores complicaciones de la hemodiálisis. Una hipotensión grave puede llevar a la finalización inmediata del tratamiento. Generalmente, esto suele ocurrir en una de cada de 3 sesiones de hemodiálisis. Sin embargo, hay pacientes proclives que sustentan una grave hipotensión casi en el 60% de las veces que realizan el tratamiento. Por ello, es importante introducir nuevas herramientas que permitan conocer más sobre el paciente, con el objetivo de prevenir las complicaciones derivadas con el tratamiento.

Hay estudios relevantes que indican que las funciones de regulación autonómica del sistema cardiovascular podrían estar dañadas, por lo que, no habría una respuesta adecuada que compense la hipovolemia. En esta respuesta de compensación frente a la hipovolemia se incluyen principalmente tres mecanismos, disminución de la capacidad venosa de los vasos para mantener el llenado cardíaco; aumento de la resistencia vascular para asegurar que el riego sanguíneo llegue a los órganos vitales y aumento de la contractilidad cardíaca regulando así la actividad cardíaca.

Todo lo explicado anteriormente, involucra multitud de fenómenos biomecánicos y biofísicos que tienen una relación compleja pero que se pueden analizar con el uso de modelos matemáticos aplicando técnicas de simulación por computador. Se han presentado varios modelos especializados en diferentes áreas como pueden ser modelos centrados en la cinética de los solutos o en las acciones de control a corto plazo de los mecanismos de regulación cardíaca. Sin embargo, hasta la fecha son escasos los modelos que analizan los diferentes mecanismos simultáneamente [8].

b. Objetivos del TFG

Los objetivos de este trabajo consisten en la realización de un modelo del sistema cardiovascular con control barorreceptor que es sometido a una sesión de hemodiálisis. Para la elaboración del trabajo se ha optado por aplicar técnicas de modelado de bloques físicos (SIMSCAPE), concretamente modelado por analogía eléctrica para el sistema cardiovascular, y modelado de bloques causal (SIMULINK) para el resto, en el que tienen más importancia las ecuaciones dinámicas que la estructura física del sistema que se está modelando.

El modelo se ha basado en una simplificación del sistema cardiovascular y de su dinámica. La acción del sistema de control autónomo barorreceptor permite la detección de cambios bruscos de la presión arterial y su consiguiente acción de compensación correctora. Asimismo se modela la dinámica de intercambio de solutos y fluidos durante el proceso de hemodiálisis, incluyendo un transporte convectivo y difusivo. Se han efectuado diferentes experiencias donde se muestra la respuesta del sistema de control ante diferentes tasas de ultrafiltración durante la hemodiálisis y se sugieren valores óptimos para la adecuada operación.

c. Estado del Arte

Varios modelos matemáticos del sistema cardiovascular han sido desarrollados [11-13] y diferentes herramientas de simulación han sido empleadas para la notación gráfica de la estructura de los sistemas fisiológicos de regulación, incluyendo el control del sistema cardiovascular [13-15].

El tratamiento de hemodiálisis es comúnmente usado para mantener la composición y el volumen del fluido en pacientes con graves problemas renales. En particular, mediante la ultrafiltración de la sangre, el dializador elimina el exceso de soluto, las toxinas como la urea y el agua acumulada durante el periodo de interdiálisis. Varios modelos matemáticos de la dinámica de la presión arterial que simulan la retirada de sangre han sido propuestos [16]. Estos modelos proporcionan un buen sistema para analizar el papel que juegan los mecanismos de control a corto plazo sobre la respuesta de la presión arterial durante un episodio de hipovolemia.

Los modelos matemáticos fisiológicos han sido tradicionalmente presentados a través de una serie de ecuaciones diferenciales con la opción de representarlas en un diagrama de bloques. En estos años, varias aplicaciones de software han sido aplicadas para el modelado y control de los sistemas fisiológicos. La mayoría de ellas sigue un enfoque de modelado causal y requiere o bien la codificación explícita de las ecuaciones del modelo matemático o la representación de los sistemas en una notación gráfica como un diagrama de bloques, como ocurre en SIMULINK [20].

El enfoque orientado a objetos ofrece multitud de ventajas en el modelado y control de sistemas fisiológicos cuando la dinámica viene dada por una serie de conexiones entre elementos físicos. Este enfoque orientado a objetos puede ser implementado usando un lenguajes de modelado como MODELICA [18], o SIMSCAPE [19] entre otros. Este enfoque desglosa el sistema en subsistemas o componentes de un sistema físico. Los componentes individuales del modelo y sus interconexiones representan las ecuaciones dinámicas que permiten el diseño del modelo desde la estructura inherente del sistema físico.

Para el modelado de control del sistema cardiovascular bajo hemodiálisis se ha empleado el entorno SIMSCAPE a partir de las ecuaciones dinámicas de Ursino [8], si bien es cierto que hay referenciados modelos similares en Cavalcanti [11]. Este modelo ha sido seleccionado entre tantos otros [11-16] por el grado de detalle que recoge sobre el control del sistema cardiovascular y el sistema de intercambio de diálisis.

d. Estructura de la memoria

El cuerpo central de la memoria se estructura en cuatro grandes bloques:

- 1) Descripción del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis.
- 2) Modelado del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis en SIMSCAPE.
- 3) Resultados de las diferentes experiencias realizadas sobre el modelo
- 4) Conclusiones y trabajos futuros.

e. Herramientas utilizadas

La herramienta que se ha empleado para la elaboración del trabajo es SIMSCAPE, que es una librería de SIMULINK sobre el entorno de

programación de MATLAB. SIMSCAPE proporciona un entorno de modelado y de simulación de sistemas físicos mecánicos, eléctricos e hidráulicos [3].

2. Descripción del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis

a. Descripción del sistema cardiovascular

El corazón y el aparato circulatorio componen el aparato cardiovascular. El corazón actúa como una bomba que impulsa la sangre hacia los órganos, tejidos y células del organismo. La sangre suministra oxígeno y nutrientes a cada célula y recoge el dióxido de carbono y las sustancias de desecho producidas por esas células. La sangre es transportada desde el corazón al resto del cuerpo por medio de una red compleja de arterias, arteriolas y capilares regresa al corazón por las vénulas y venas [2] (Fig. 1).

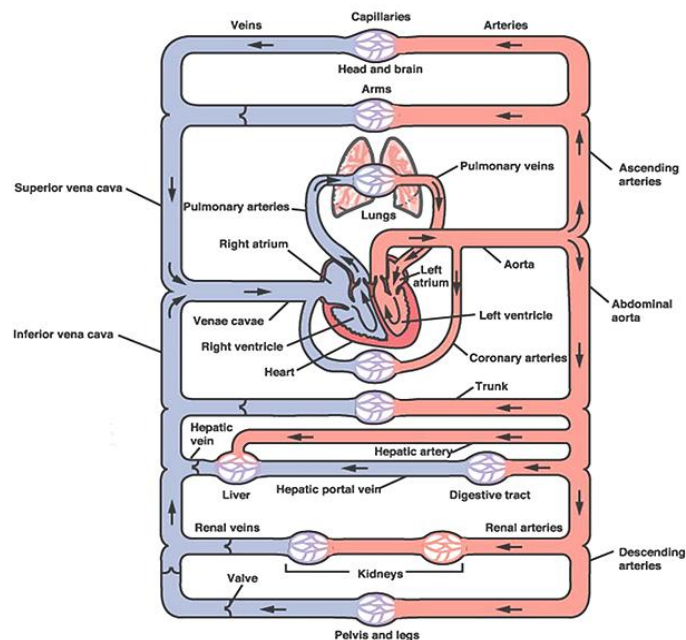


Figura 1. Sistema circulatorio formado por arterias y venas.

Veinte arterias importantes atraviesan los tejidos del organismo donde se ramifican en vasos más pequeños denominados «arteriolas». Las arteriolas, a su vez, se ramifican en capilares que son los vasos encargados de suministrar oxígeno y nutrientes a las células. Después de suministrar oxígeno y nutrientes y de recoger dióxido de carbono y otras sustancias de desecho, los capilares conducen la sangre a vasos más anchos denominados «vénulas». Las vénulas se unen para formar venas, las cuales transportan la sangre nuevamente al corazón para oxigenarla.

Como se muestra en la figura precedente, se ha considerado la circulación sistémica, la cual es la circulación de la sangre a todas las partes del cuerpo, y la circulación pulmonar.

El modelo cardiovascular usado en este trabajo está basado en estudios previos [21] implementados en un circuito bajo analogía eléctrica. El uso de esta analogía permitirá definir el voltaje, corriente, carga, resistencia y capacitancia en el circuito electrónico de manera análoga a la presión sanguínea, flujo, volumen, resistencia y complancia en el sistema cardiovascular.

b. Descripción del sistema de control barorreceptor

Considerando el sistema cardiovascular como un circuito en bucle cerrado constituido por una circulación sistémica y pulmonar en serie con el corazón, el sistema de control barorreceptor regula la resistencia sistémica periférica arterial, el volumen venoso en reposo y el ritmo cardiaco (Fig.2).

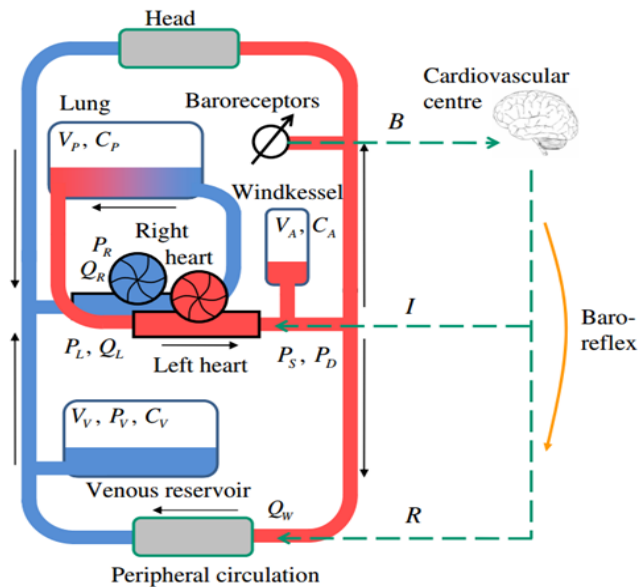


Figura 2. Esquema del sistema de control barorreceptor de la presión arterial a corto plazo y del circuito cardiovascular completo.

Son las presiones arterial sistémica y las presiones de las aurículas izquierda y derecha las variables controladas del sistema barorreceptor, el cual a través del sistema nervioso autónomo (SNA) realiza una serie de acciones de control sobre los diferentes parámetros mencionados con objeto de mantener la presión arterial en límites fisiológicos.

c. Descripción del proceso de hemodiálisis

La pérdida de la función renal produce la acumulación de los productos de desecho metabólico, alteraciones en el volumen y en la concentración de electrolitos. La diálisis proporciona un tratamiento sustitutivo para las alteraciones anteriores.

La diálisis implica el uso de una delgada membrana porosa (membrana semipermeable) que separa la sangre del líquido dializante. Los factores principales que determinan la función de la membrana son el tamaño de los poros, el número de poros, el material y el espesor de la misma.

En la figura 3 se muestra la extracción de sangre del paciente vía arterial, el posterior intercambio de agua y de solutos con el líquido dializante, y la vuelta de sangre al paciente por vía venosa.

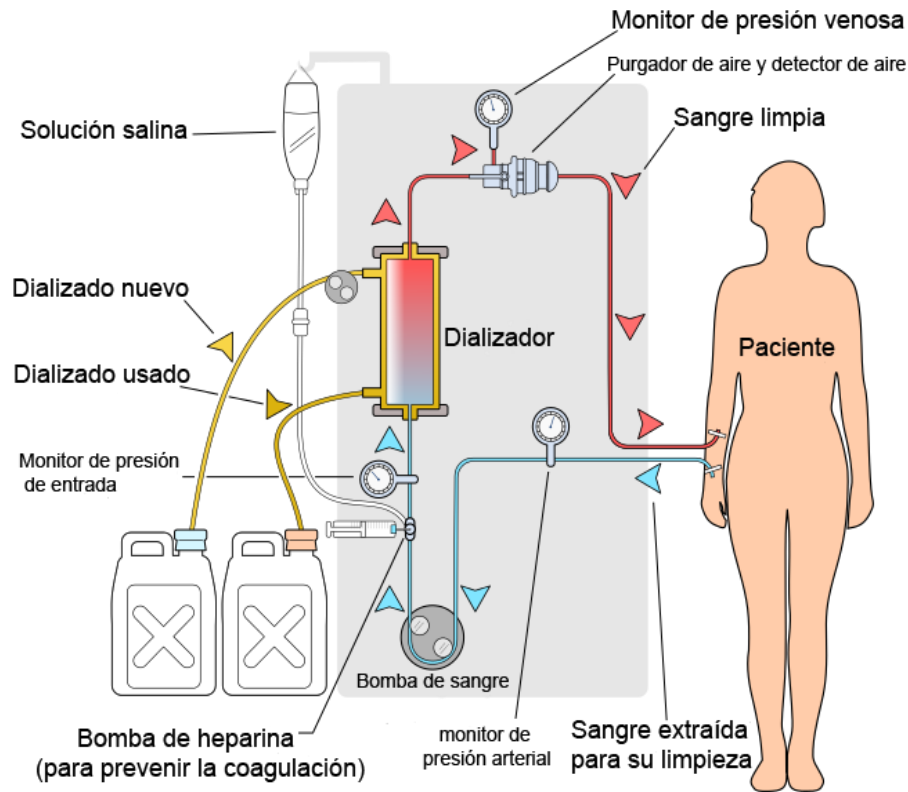


Figura 3. Hemodiálisis realizada a un paciente.

3. Modelado orientado a objetos en SIMSCAPE

a. Modelado orientado a objetos

El objetivo del modelado consiste en analizar el comportamiento del sistema real utilizando un modelo aproximado y vincular las observaciones realizadas con los resultados de predicción del modelo. Para ello se hacen suposiciones basadas en relaciones matemáticas referidos al sistema que se está modelando. De esta forma se consigue un coste mucho más bajo, más seguro, rápido y práctico que testeando de forma experimental con el sistema real paciente.

b. El entorno de simulación SIMULINK-SIMSCAPE

El entorno SIMSCAPE permite el modelado y la simulación de sistemas físicos mecánicos, eléctricos e hidráulicos de finidos por componentes interconectados por conexiones físicas [3] (Figura 4).

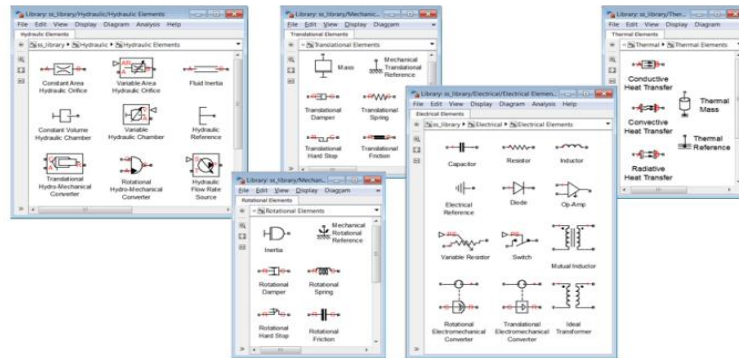


Figura 4. Librerías de SIMSCAPE

En la figura 5 se muestran los diferentes bloques de la analogía eléctrica empleados en la implementación del trabajo, como fuentes controladas de tensión y de intensidad, resistencia, condensador, etc...

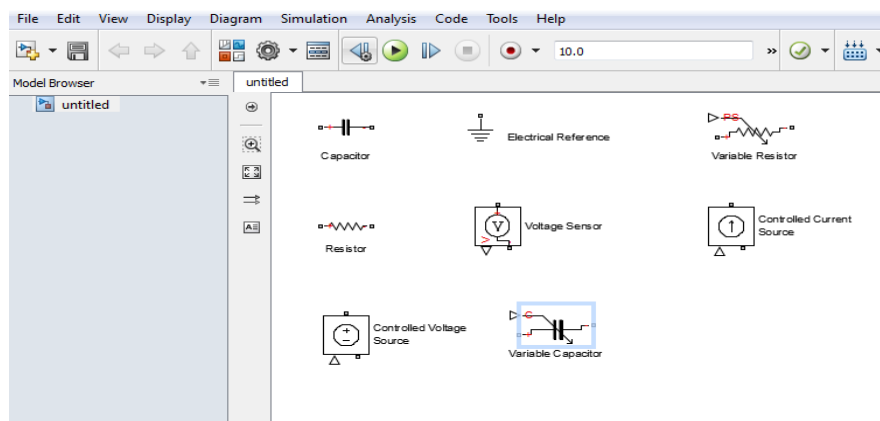


Figura 5. Simscape, elementos de la analogía eléctrica.

En la figura 6 se muestran los bloques de utilidad, como los convertidores SIMSCAPE-SIMULINK, el de “solver configuration” para integración de ecuaciones dinámicas y los bloques de subsistema para modelado jerarquizado en niveles.

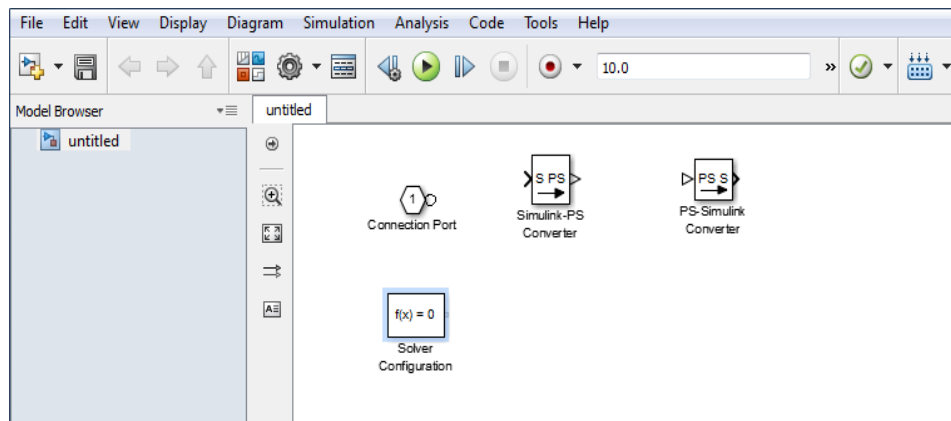


Figura 6. Simscape, bloques para múltiples usos.

Asimismo en la figura 7 se presenta la librería "señales físicas" que se encuentra por un nivel de abstracción por encima de los bloques de SIMULINK formado por bloques funcionales característicos de suma, producto, funciones no lineales, etc...

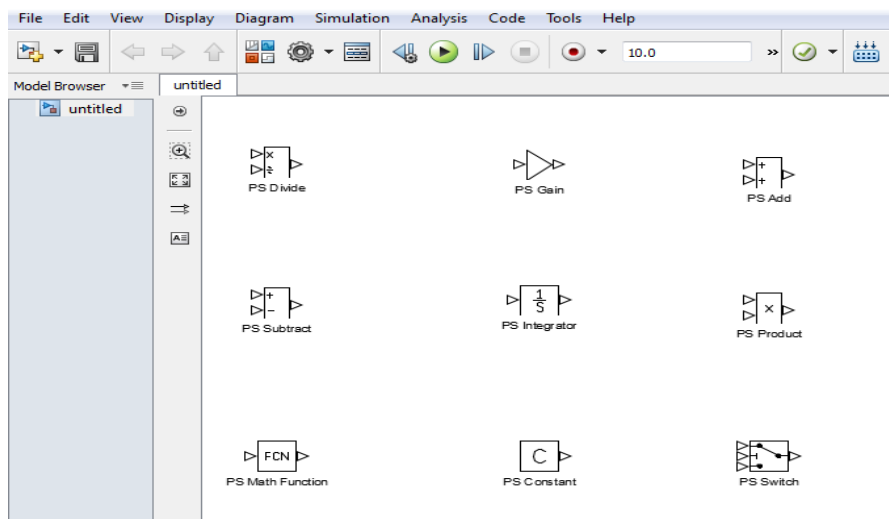


Figura 7. Simscape, elementos de la librería física.

4. Modelado del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis en SIMSCAPE

a. Modelado orientado a objetos del sistema cardiovascular

En esta primera parte, el sistema cardiovascular se considerará formado por dos compartimentos cardiacos y cuatro compartimentos vasculares. Estos últimos, reproducen la hemodinámica del sistema arterial y venoso (Figura 8)

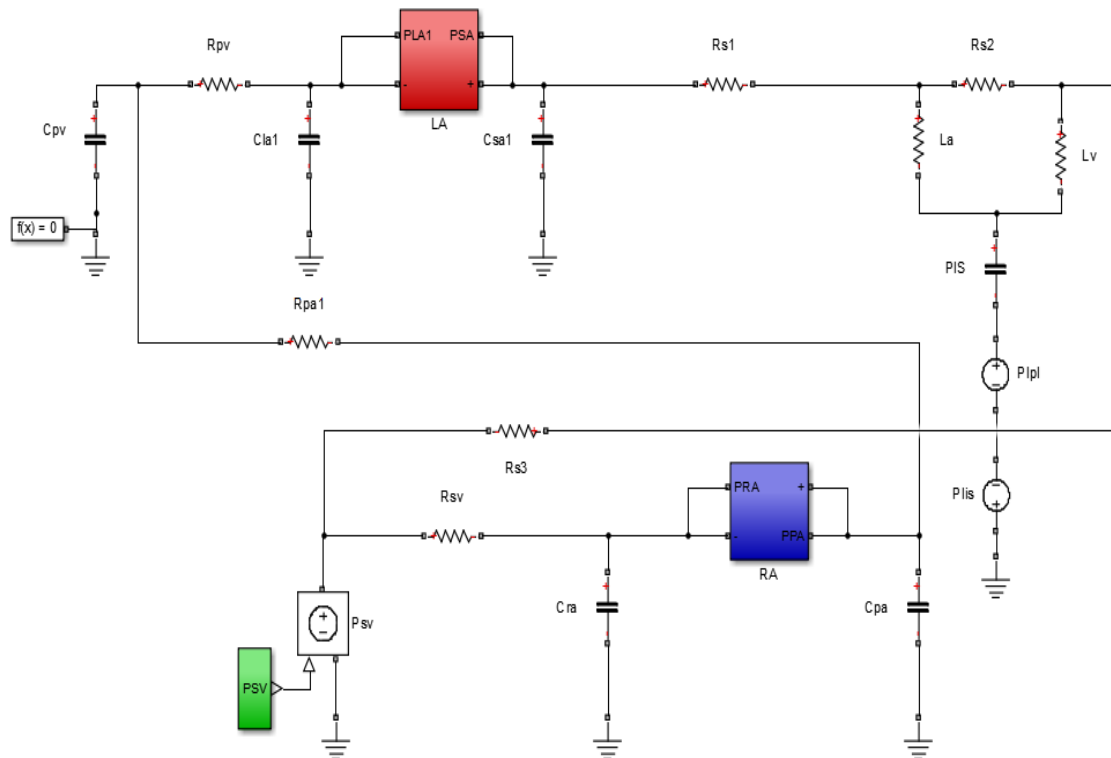


Figura 8. Modelo cardiovascular en SIMSCAPE

Como se aprecia, el modelo se ha diseñado utilizando una analogía eléctrica a partir de las ecuaciones hidráulicas definidas en el Anexo 1, donde el voltaje es presión, la capacitancia es distensibilidad arterial, la corriente eléctrica es flujo sanguíneo y la resistencia es la resistencia vascular.

Es importante distinguir entre los compartimentos arteriales y venosos, de hecho, como señala Guyton et al. (4), un incremento en la resistencia arterial causa un significativo aumento en la presión arterial mientras que tiene un efecto minúsculo en el gasto cardiaco. Por el contrario, un incremento similar en la resistencia venosa provoca un dramática caída en el retorno venoso y por tanto, también en el gasto cardiaco.

El modelo cardiovascular de la Figura 9 no incluye la acción del control barorreceptor sobre la resistencia sistémica, la frecuencia cardiaca y del volumen venoso en reposo, los cuales toman valores fijos:

- Una frecuencia fija de 1.2 Hz que equivale a un ritmo cardíaco de 72 bpm (beats per minute).
- Una resistencia sistémica fija
- Un volumen venoso en reposo constante

Las figuras 9 y 10 representan los bloques constitutivos de los bloques aurícula izquierda y derecha, respectivamente, las cuales determinan el gasto cardiaco directamente proporcional a la frecuencia cardiaca y el volumen expulsado.

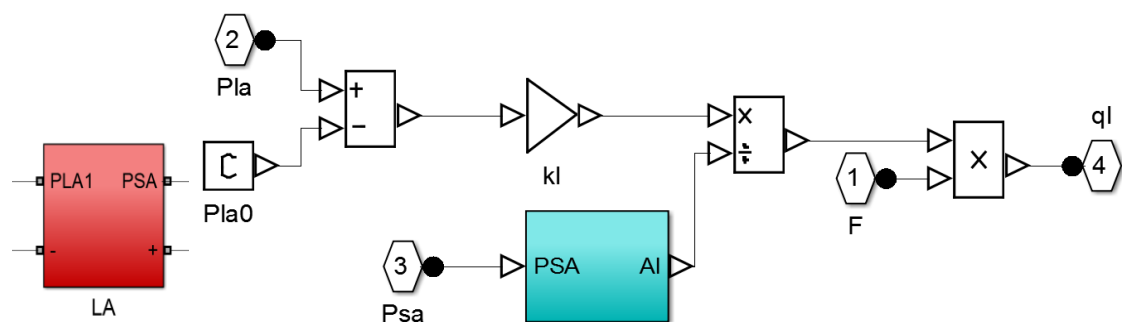


Figura 9. Aurícula izquierda

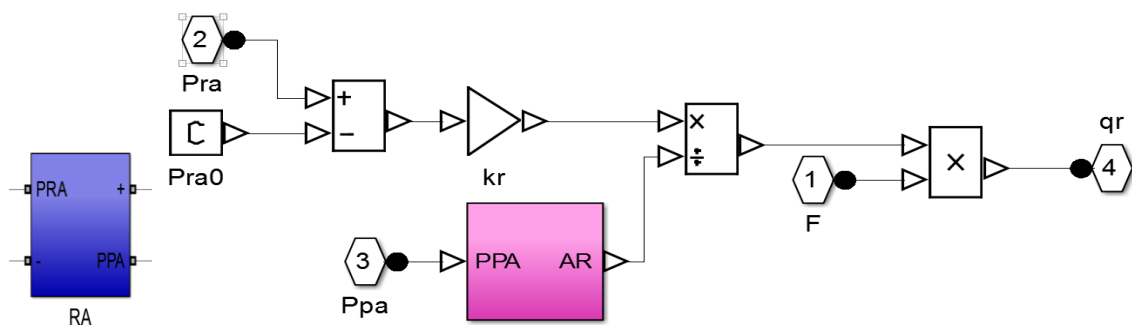


Figura 10. Aurícula derecha

El volumen total del aparato circulatorio se compone del volumen circulante efectivo o estresado y del de reposo o no estresado (Figura 11). De hecho, la presión sistémica venosa del circuito depende del volumen efectivo y del volumen en reposo.

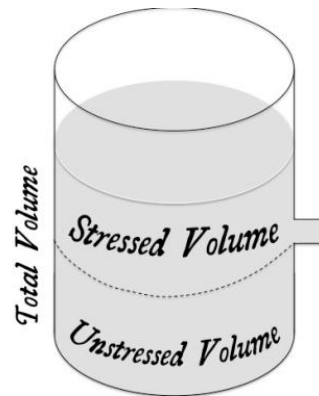


Figura 11. Esquema de volumen total del aparato circulatorio

La figura 12 muestra el modelado del bloque presión sistémica venosa en el sistema cardiovascular. En ella se han incluido dos entradas Q_{transf} y Q_{hem} , tasa de transfusión y de hemorragia de sangre, que serán utilizadas para simular experiencias de transfusión o hemorragia de sangre.

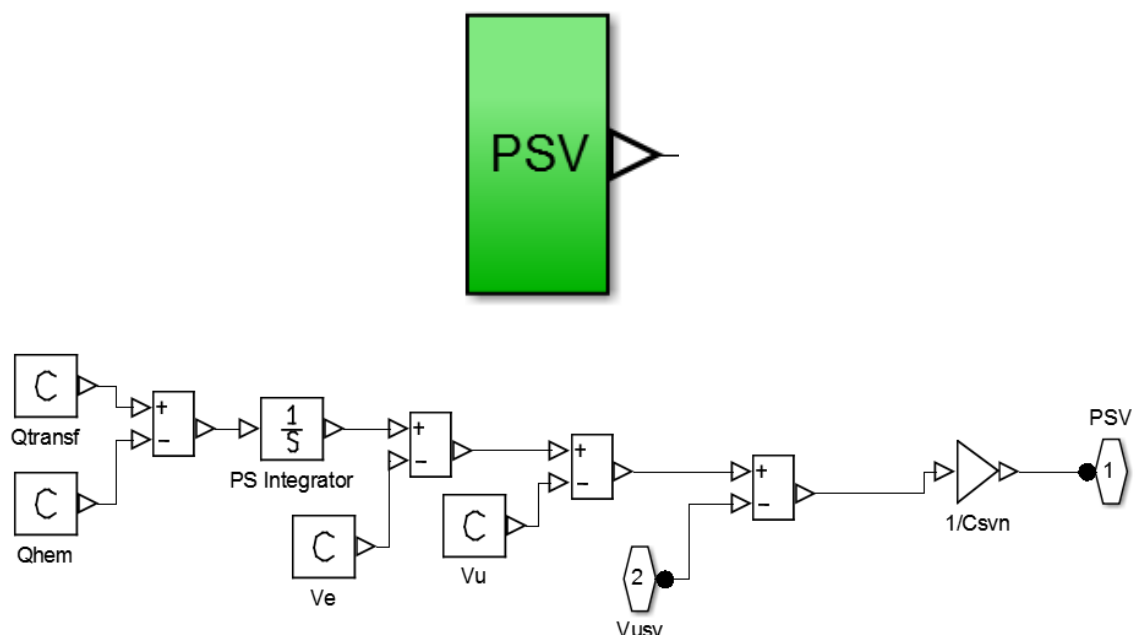


Figura 12. Volumen corporal del sistema circulatorio y presión sistémica venosa con volumen venoso en reposo constante.

b. Modelado orientado a objetos del sistema de control barorreceptor

El modelo cardiovascular descrito está sometido a la acción del sistema de control barorreceptor, el cual es el encargado de normalizar el funcionamiento del modelo cardiovascular ante perturbaciones y del mantener estable la presión arterial sistémica dentro de límites fisiológicos (Figura 13).

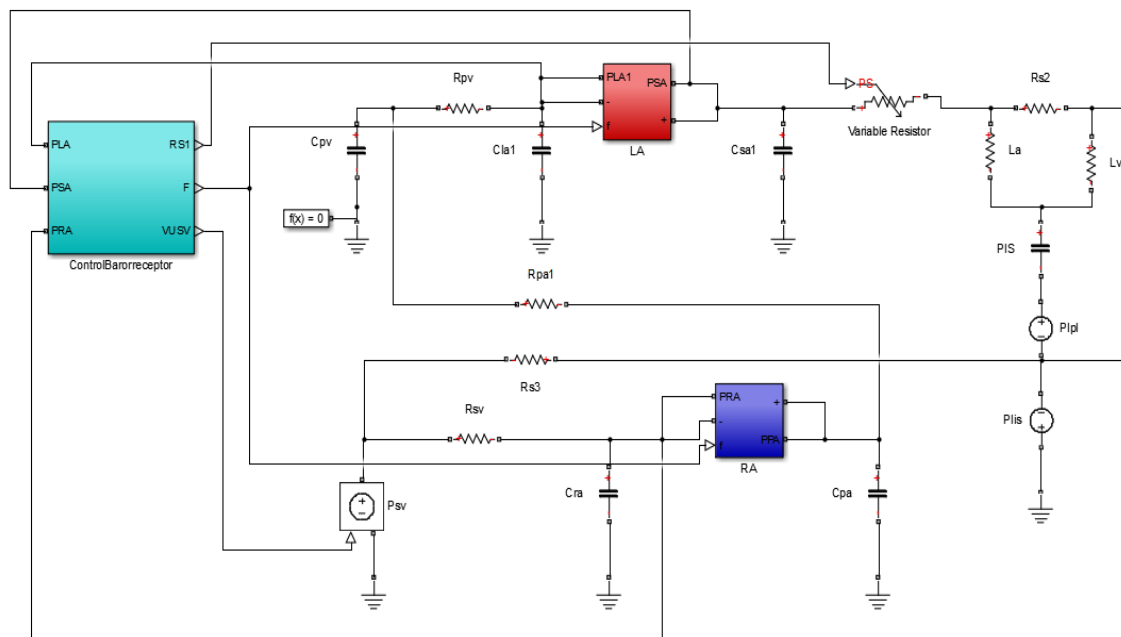


Figura 13. Modelo del sistema cardiovascular con control barorreceptor

Al grupo en el que están los barorreceptores se le conoce como mecanismo de regulación central a corto plazo o reflejos de mantenimiento de la presión arterial. Estos se caracterizan porque actúan muy rápido llevando a cabo su acción en tan sólo unos segundos. La intensidad de las respuestas es contundente pero al cabo de unos segundos se debilita. La estimulación simpática es capaz de aumentar la presión dos veces en un periodo de 5 a 15 segundos mientras que la estimulación simpática puede disminuirla hasta la mitad en 40 segundos.

Como se muestra en la figura 14 los barorreceptores son receptores de presión situados en las paredes vasculares de las grandes arterias de la circulación mayor. Un aumento de la presión hace que se estire la pared arterial provocando una estimulación en los sensores de presión que informan al sistema nervioso central para que se desarrollen las correspondientes órdenes a través del sistema nervioso autónomo hacia la circulación y se restaure el

valor normal de presión. Los barorreceptores no se activan cuando la tensión arterial está entre 0 y 60 mmHg mientras que si lo hacen por encima de 60 mmHg, respondiendo rápidamente hasta un máximo de 180 mmHg. La zona de máxima respuesta se sitúa en los límites normales de presión arterial, sobre 100 mmHg.

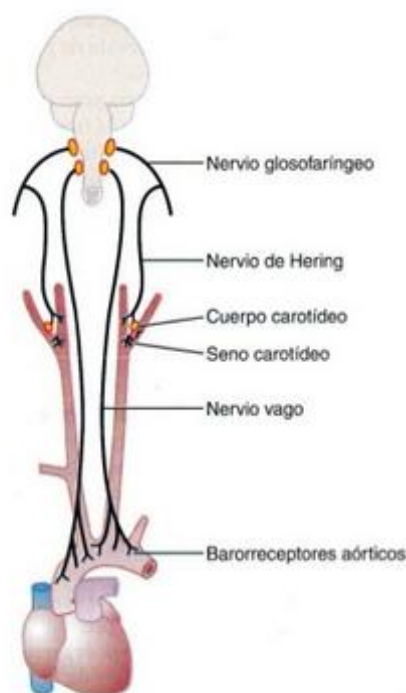


Figura 14. Esquema del reflejo barorreceptor

El mecanismo de respuesta del reflejo barorreceptor produce ante un incremento de presión arterial una vasodilatación del sistema arterial, una disminución de la frecuencia cardíaca y un aumento del volumen de reposo del sistema venoso y al contrario.

La importancia del sistema barorreceptor se debe por ser un sistema amortiguador de la presión arterial ya que sin su presencia las modificaciones de la presión durante las actividades cotidianas serían elevadas. Su actuación compensa los cambios manteniendo los valores en unos límites muy estrechos,

En el modelo, la regulación del sistema cardiovascular depende principalmente de dos grupos de barorreceptores: el arterial, sensible a las altas presiones y el cardiopulmonar, sensible a las bajas presiones. La información recogida por estos barorreceptores se integra en el sistema nervioso central para generar una señal que modificará los parámetros como: la resistencia del sistema arterial, el volumen de reposo del sistema venoso y la frecuencia cardíaca.

El control barorreceptor se ha realizado monitorizando la presión en la aurícula derecha, en el sistema arterial y en la aurícula izquierda.

Como se muestra en la figura 15 cada bloque del sistema barorreceptor está compuesto por una misma estructura que depende de psa, la presión en el sistema arterial, pra, la presión en la aurícula derecha y pla, la presión en la aurícula izquierda.

En la figura 15 se muestra el bloque del control barorreceptor el cual se divide en 4 grandes bloques:

1. Un bloque conocido como “delta” que actúa cuando la presión de la aurícula izquierda cae por debajo de un umbral, provocando una caída de la resistencia sistémica
2. El barorreceptor encargado de regular la frecuencia cardíaca.
3. El barorreceptor encargado de variar la resistencia sistémica.
4. El barorreceptor encargado de regular el volumen en reposo.

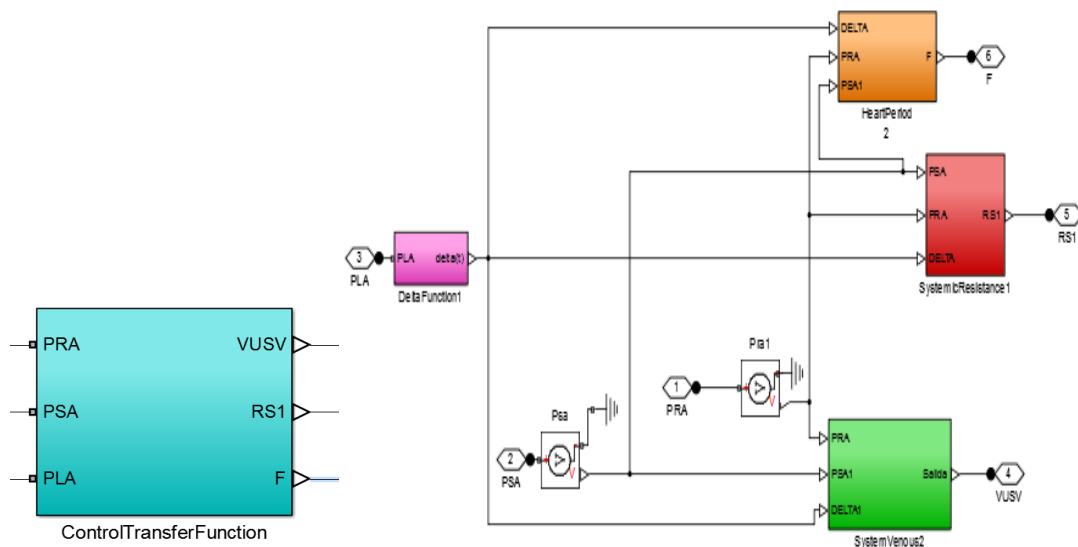


Figura 8. Bloques del control barorreceptor.

Cada uno de los bloques mencionado anteriormente tiene la misma configuración a excepción del bloque delta. Por tanto, sólo detallará la estructura del bloque resistencia sistémica

En la figura 16 se muestra el control barorreceptor de la resistencia sistémica, el cual modifica su valor de acuerdo a la variación de la presión arterial

sistémica y de la presión de la aurícula derecha. Ambas presiones se integran gracias al control barorreceptor arterial y cardiopulmonar, respectivamente.

Además del control de la resistencia sistémica por medio de las presiones arterial sistémica y de la aurícula derecha, se han establecido unos valores umbrales como puntos de saturación. En caso de ausencia del sistema simpático, la resistencia y la frecuencia cardíaca alcanzarán un valor mínimo. Mientras en caso de la máxima activación del sistema simpático, se tendrá una resistencia y una frecuencia máxima.

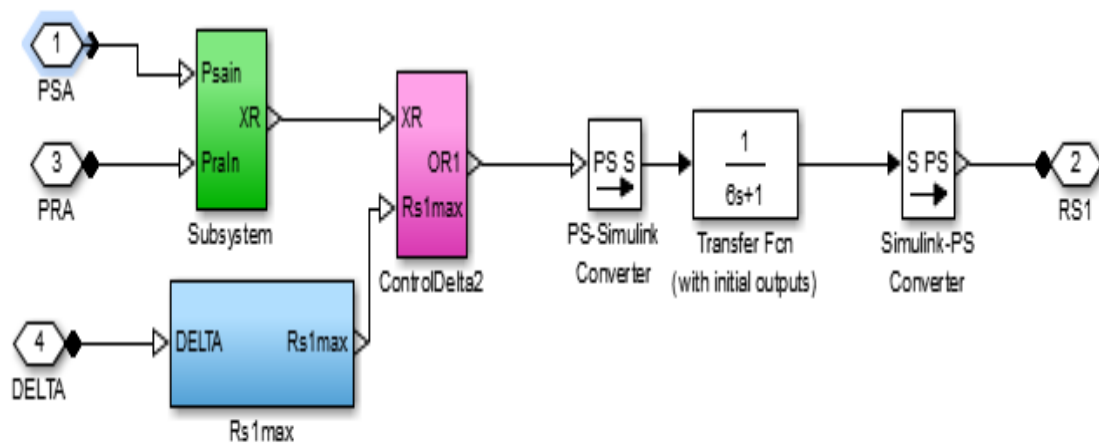


Figura 9. Control barorreceptor de la resistencia sistémica.

En la figura 17 se muestran los bloques empleados para que el control barorreceptor arterial sistémico desencadene su respuesta frente a unos cambios en la presión arterial sistémica y de la aurícula derecha respecto a unos valores hipotéticos (P_{san} y P_{ran}). G_aR y G_cR son las ganancias máximas de los mecanismos barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, respectivamente.

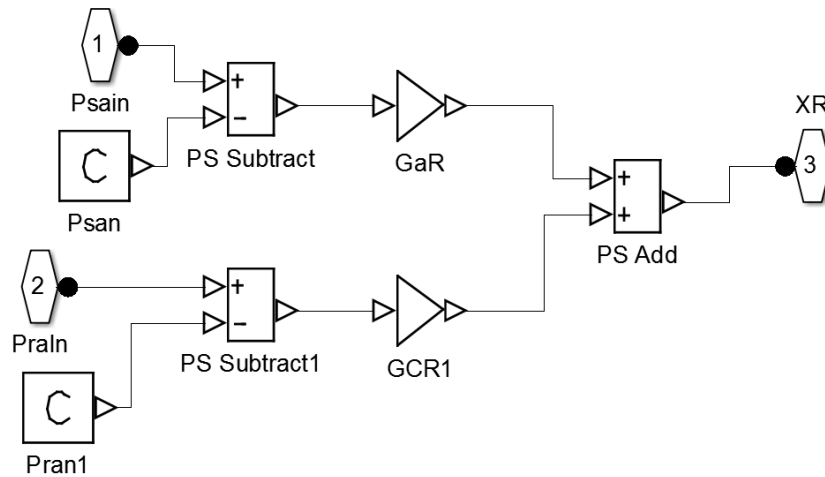


Figura 10. Bloque de la variable XR proporcional a la diferencia de presiones sistémica y de aurícula derecha

En la figura 18 se ilustra el bloque responsable de la variable delta que en caso de actuar causaría una reducción de la amplitud de la curva sigmoideal estática, donde Rs1max representa la máxima activación del sistema simpático.

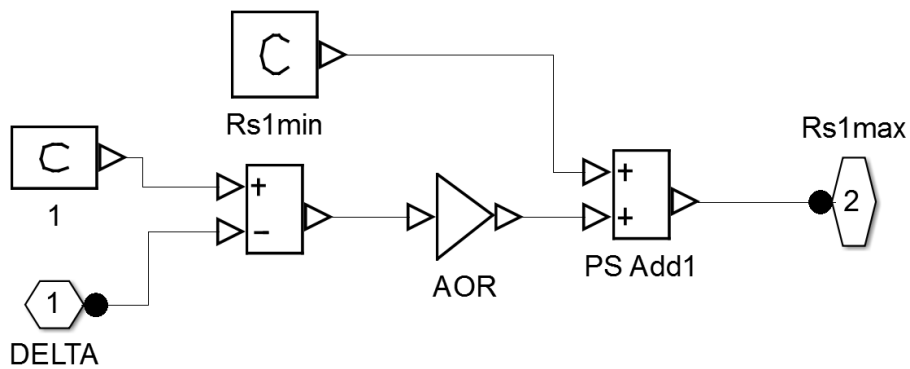


Figura 11. Máxima activación simpática en el control de la resistencia sistémica

En la figura 19 se muestran las entradas XR y Rs1max previamente explicadas, que variarán las características sigmoideales estáticas (XR).

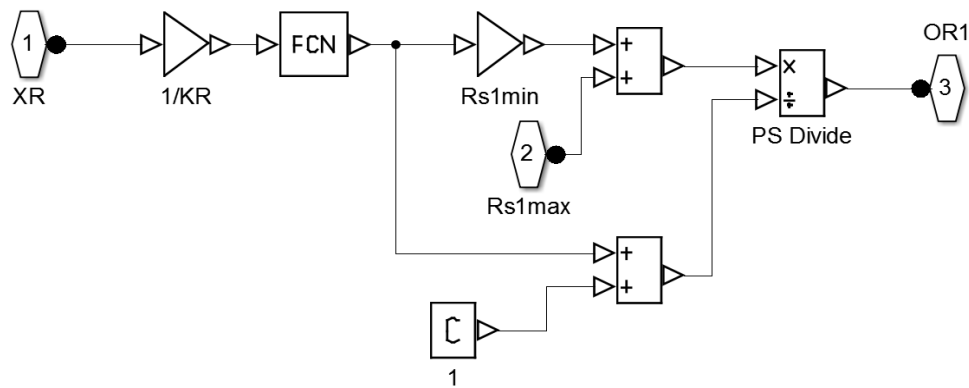


Figura 12. Características sigmoidales estáticas

Igualmente, en la figura 20 se muestra el interior del bloque delta donde en caso de una caída de la presión en la aurícula izquierda se provoca a su vez una caída de la resistencia sistémica. Esta caída se realiza incrementando delta abruptamente con una ganancia GD en un tiempo TD segundos. Este efecto, denominado síncope vasodepresor, se muestra gráficamente en una de las experiencias realizadas en el trabajo.

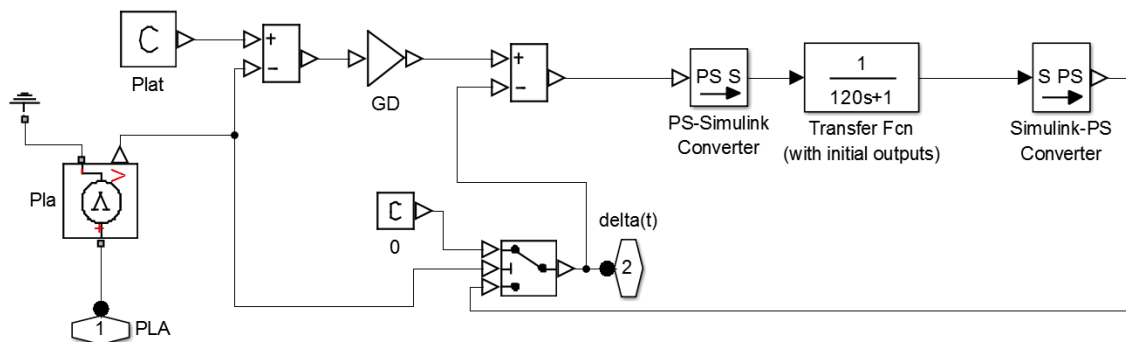


Figura 13. Bloque delta del control barorreceptor

Para el caso de volumen venoso variable bajo control barorreceptor, se ilustra en la figura 21 el bloque presión venosa sistémica, con volumen de reposo ($VU + V_{usv}$), volumen efectivo (V_e) y QF que actúa retirando una cantidad de fluido al volumen corporal. La presión sistémica venosa, por tanto, dependerá del volumen restante (el volumen efectivo en el compartimento sistémico venoso) y de la ganancia $1/C_{svn}$. Asimismo, este bloque incluye las entradas transfusión y hemorragia que afectan directamente al volumen corporal inicial de 5300 ml.

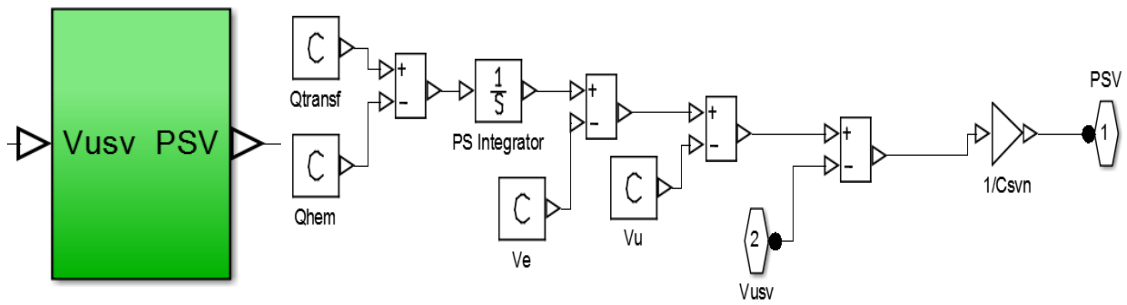


Figura 14. Volumen corporal del sistema circulatorio y presión sistémica venosa con volumen venoso en reposo variable

c. Modelado orientado a objetos del proceso de hemodiálisis.

Para la realización del proceso de hemodiálisis se ha diseñado un bloque dializador que comprende los bloques de intercambio de soluto y de intercambio de agua, en base a las ecuaciones dinámicas descritas en el Anexo 1 de la memoria del trabajo. En estos bloques se realiza el intercambio de agua y de solutos entre el sistema cardiovascular del paciente y la máquina de hemodiálisis (Figura 22).

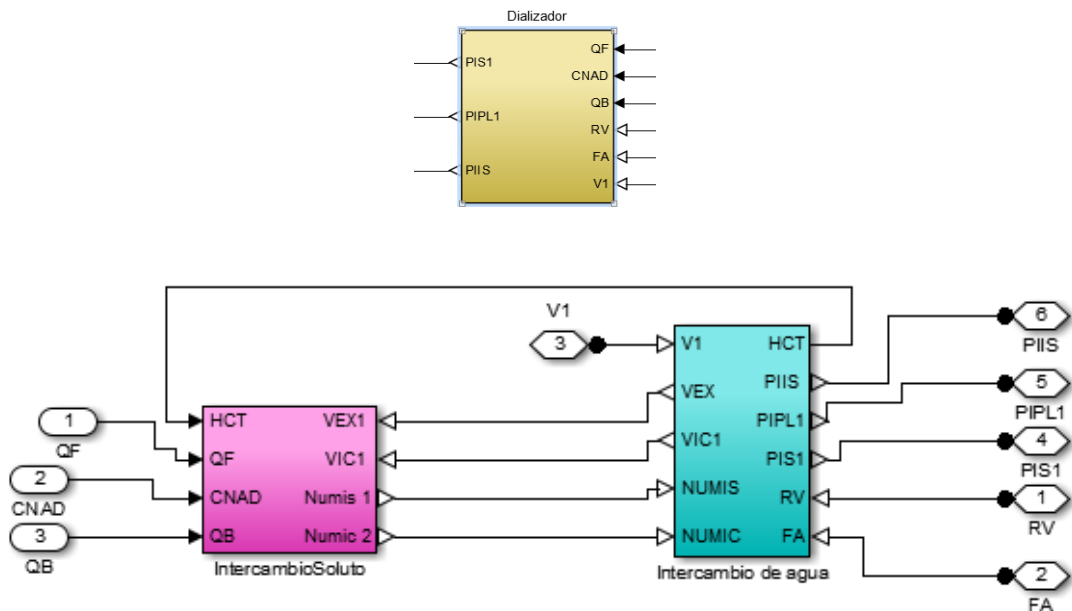


Figura 15. Módulo del dializador donde se produce el intercambio de soluto y agua entre el sistema cardiovascular del paciente y el dializador de la máquina de hemodiálisis.

El dializador tendrá valores de referencia constantes, es decir, no habrá un controlador que ajuste los diferentes parámetros según el estado del paciente.

En los bloques de intercambio de solutos y de agua se han considerado tres compartimentos: el intracelular, el intersticial y el plasmático. Sin embargo, al ser la concentración de soluto casi idéntica entre el espacio intersticial y el plasmático sólo se han descrito dos compartimentos, en vez de tres, como en el agua. Por último, se han agrupado esos grandes compartimentos en dos, extracelular (plasma y demás fluido extracelular, intersticial) e intracelular.

En los siguientes apartados se desglosa cada uno de los bloques del dializador, intercambio de soluto y agua, respectivamente.

i. Intercambio de solutos

En la figura 23 se detalla el bloque de intercambio de soluto donde se muestran los parámetros de entrada procedentes del bloque “intercambio de agua” y del dializador, aunque en este caso se tengan 3 parámetros fijos.

Procedentes del bloque “intercambio de agua”

- HCT, es la proporción de hematocrito en sangre que ayudan a determinar la tasa efectiva del flujo sanguíneo para cada soluto en el dializador.
- VIC y VEX, es el volumen del fluido intracelular y extracelular, respectivamente. Una diferencia en volumen origina una variación en la concentración de solutos, produciendo por tanto un cambio en la eliminación del soluto.

Procedentes del dializador

- QB, volumen de sangre a través del dializador.
- QF, UFR, tasa de ultrafiltración del fluido
- CNAD, concentración de sodio en el dializador.

Estos dos últimos parámetros son los más importantes en una sesión de hemodiálisis.

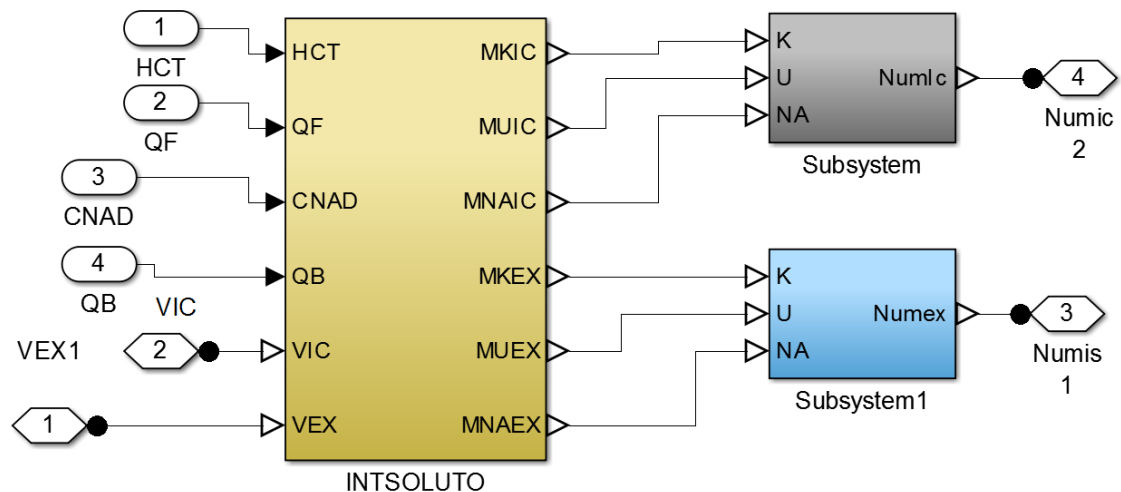


Figura 16. Intercambio de soluto (I).

Las salidas del bloque “intercambio de soluto” muestran la variación de la cantidad de los diferentes solutos en el fluido intracelular (MKIC, MUIC, MNAIC) y en el fluido extracelular (MKEX, MUEX, MNAEX) que a su vez son inversamente proporcionales al volumen intracelular y extracelular procedentes del bloque “intercambio de agua”.

En la figura 24 se muestran las tres sustancias consideradas en la diálisis, a saber, potasio (K), Urea (U) y sodio (Na). Su concentración, obviamente, depende del volumen, por tanto, MKIC como MKEX dependerán de cómo varíen los volúmenes intracelular y extracelular, respectivamente, procedentes del intercambio de agua.

El potasio y el sodio determinan la osmolaridad de la membrana celular, es decir, un cambio en su concentración origina una variación en la presión osmótica. Por otro lado, la urea no contribuye en la osmolaridad de la membrana celular y es importante porque es un marcador de pequeñas moléculas.

El flujo de soluto viaja desde el espacio intracelular al extracelular. Este flujo se incrementa linealmente a medida que aumenta la concentración en el espacio intracelular y disminuye en el espacio extracelular.

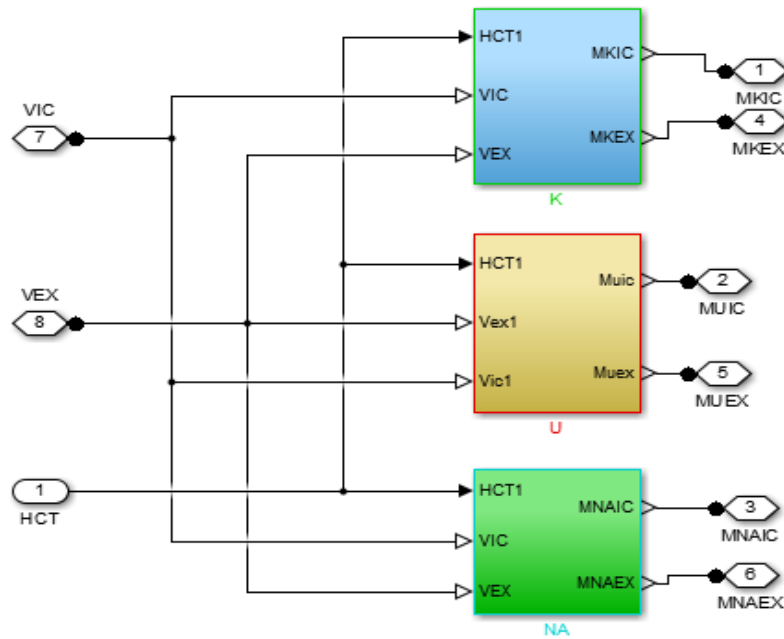


Figura 17. Intercambio de soluto (II).

Como se muestra en la figura 25, la salida JS (donde S puede ser K, Na o U) es la tasa de eliminación de iones a través del dializador que a su vez dependerá del dializante del soluto S (D_s), $Q_{e,s}$, tasa efectiva de flujo sanguíneo en el dializador, $C_{s,d}$, concentración efectiva de soluto en el dializador y Q_F , la tasa de ultrafiltración del fluido.

Asimismo la tasa efectiva de flujo sanguíneo $Q_{e,s}$ dependerá de la proporción de hematocrito en sangre y de la fracción de Donnan de la sustancia S en las células sanguíneas, definido como la proporción de la concentración de soluto en las células sanguíneas y en el plasma.

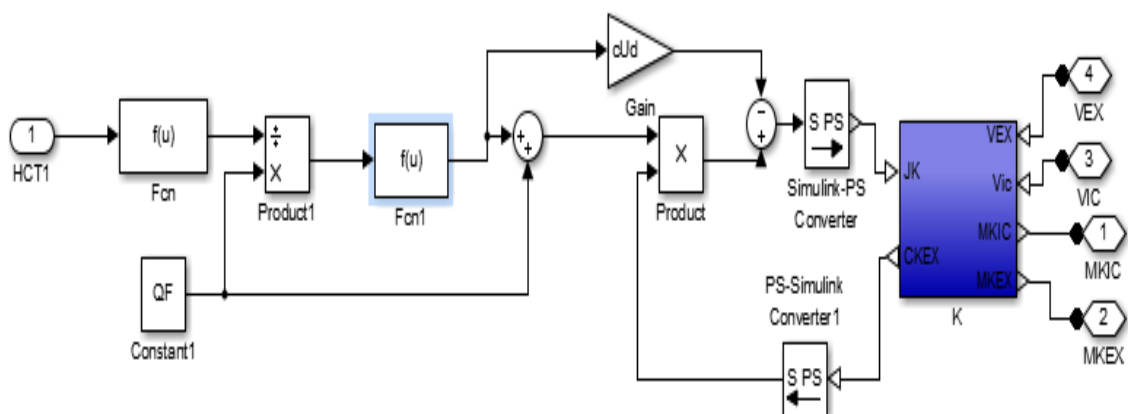


Figura 18. Intercambio de soluto (III).

Tanto el transporte pasivo como activo de los solutos viene descrito en un bloque constitutivo según se muestra en la figura 26. La cantidad de urea que pasa del compartimento intracelular al extracelular por unidad de tiempo depende principalmente del gradiente de concentración (transporte pasivo). Por lo contrario, la dinámica del sodio y del potasio está significativamente afectadas por los mecanismos de transporte activo.

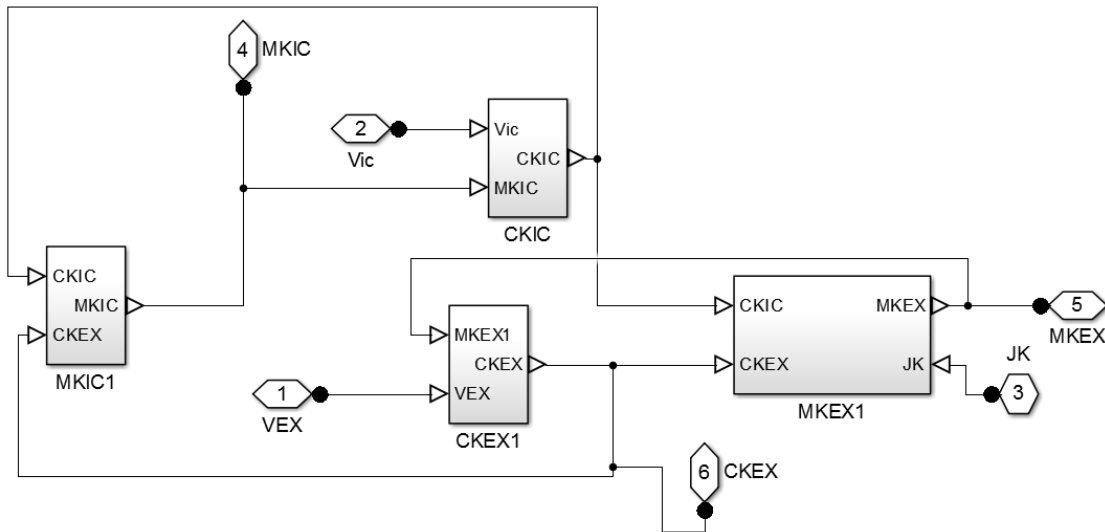


Figura 19. Transporte activo y pasivo de solutos

La concentración de soluto en el espacio intracelular y extracelular es la razón entre la cantidad de soluto de la sustancia S (MSIC) y el volumen del compartimento, en el espacio intracelular y espacio extracelular, respectivamente.

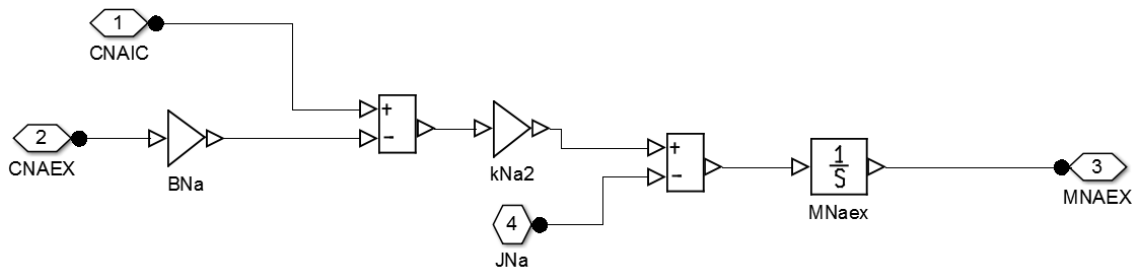


Figura 20. Cantidad de soluto S en el espacio extracelular.

La cantidad de soluto en el fluido extracelular (MSEX) (Figura 27) depende de JS, en este caso JNA, que representa el flujo de la sustancia S a través del

dializador. El resto del diagrama de bloques representa la cantidad de soluto S intercambiada entre los compartimentos extracelulares e intracelulares por unidad de tiempo.

En la figura 28 se muestra el bloque que define la cantidad de soluto S contenida en el espacio intracelular (MSIC) dependiente de las concentraciones del mismo soluto en los diferentes compartimentos intracelular y extracelular (CSIC, CSEX, respectivamente) con KS y BS coeficientes de transferencia de soluto de un compartimento a otro.

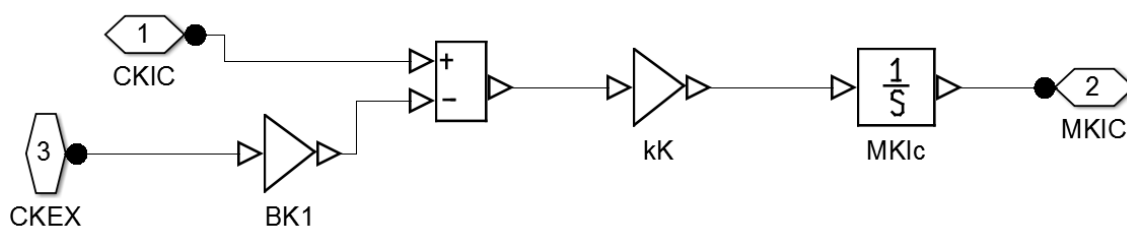


Figura 21. Cantidad de soluto S en el espacio intracelular.

ii. Intercambio de líquidos

El intercambio de agua se va dividir en espacio intracelular-intersticial y intersticial-plasmático. El intercambio de agua entre el espacio intracelular y el compartimento intersticial se debe a la variación de la presión osmótica e hidrostática. Esta presión, como se ha mencionado anteriormente, se modifica con los cambios en las concentraciones de los solutos de la membrana celular.

En definitiva, la variación de la concentración de los solutos (bloque intercambio de solutos) modifica el volumen de los compartimentos intracelular y extracelular (bloque intercambio del agua), VIC y VEX, respectivamente, que a su vez modifican las presiones oncótica intersticial y plasmática (PIIS, PIPL) del sistema cardiovascular.

En la figura 29 se muestra el bloque del intercambio de agua donde se presentan los parámetros de entrada del sistema cardiovascular y del bloque intercambio de soluto.

Procedentes de sistema cardiovascular

- V, volumen total de sangre corporal.
- RV, tasa de reabsorción del fluido por los capilares venosos.
- FA, tasa de filtración del fluido en los capilares arteriales.

Procedentes del bloque intercambio de soluto

- NUMIC, suma de la cantidad de solutos en el fluido intracelular
- NUMEX, suma de la cantidad de solutos en el fluido extracelular

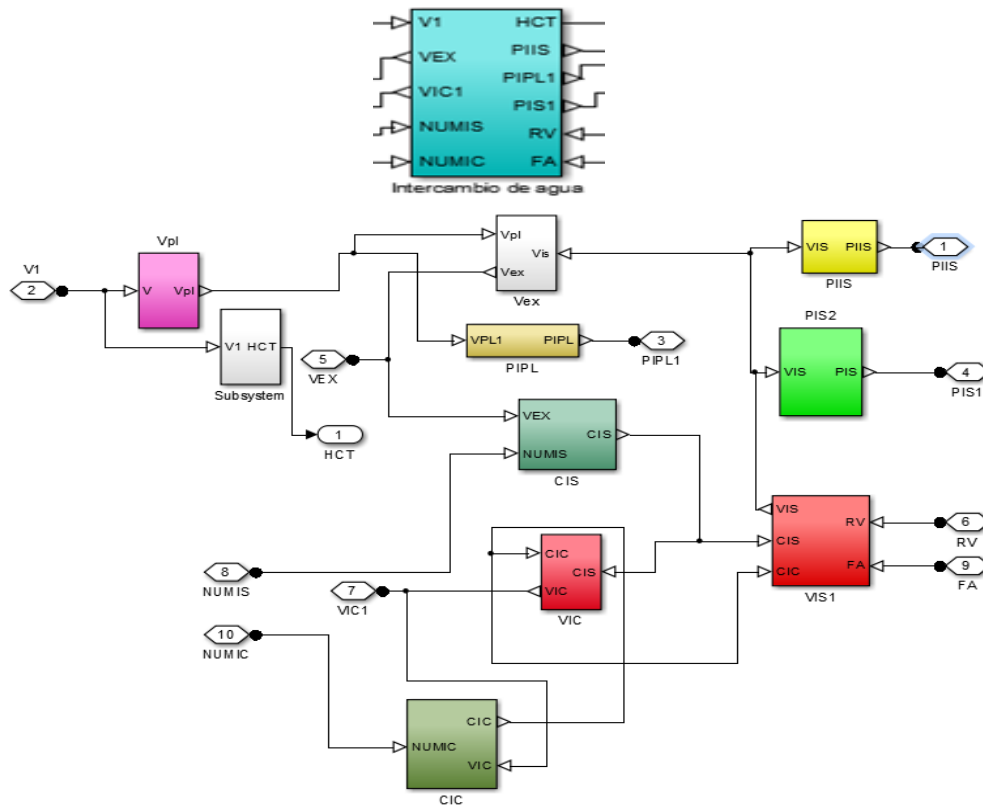


Figura 22. Intercambio de agua entre el sistema cardiovascular y el dializador.

El intercambio de fluido entre el espacio intersticial y plasmático se debe a las presiones oncóticas e hidráulicas de las arteriolas y de los capilares venosos. Como se muestra en la figura 30 la presión hidráulica intersticial se ha obtenido asumiendo un espacio intersticial constante (Ganancia Eis).

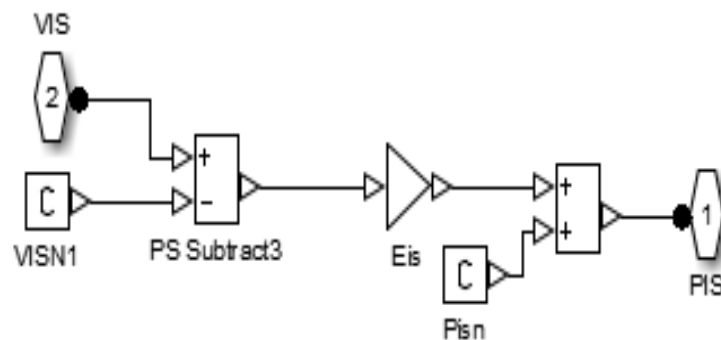


Figura 23. Presión hidrostática intersticial (PIS).

Las presiones oncóticas en el plasma y en el intersticio dependen de la concentración de proteínas en el plasma, y en el intersticio, respectivamente. Asimismo la concentración de las proteínas se aumenta debido a la reducción del volumen del compartimento (Figuras 31 y 32).

Cabe señalar que para simplificar el problema, se ha asumido que las proteínas no atraviesan las paredes de los capilares ni de la membrana del dializador.

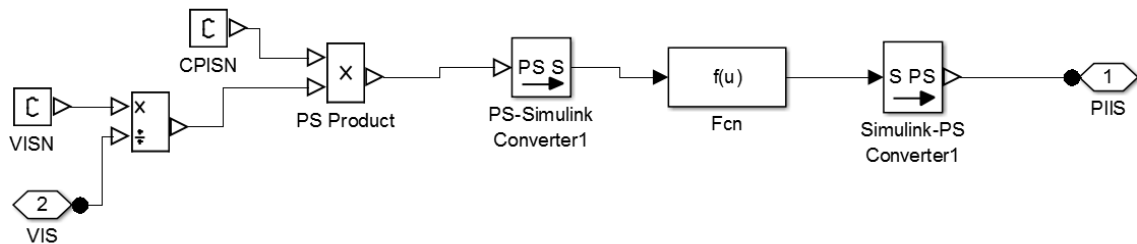


Figura 24. Bloque de la presión osmótica intersticial (PIIS).

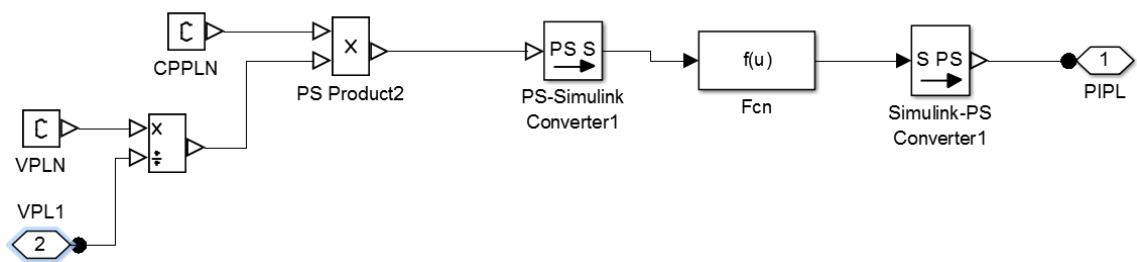


Figura 25. Bloque de la presión osmótica plasmática (PIPL).

Para la dinámica de los volúmenes intracelular, intersticial y plasmático (VIC, VIS y VPL, respectivamente) se ha considerado un modelo de intercambio de agua con tres compartimentos.

El intercambio de fluido entre el compartimento **intracelular y extracelular** depende de la concentración de soluto de cada compartimento (Fig. 33 y 34).

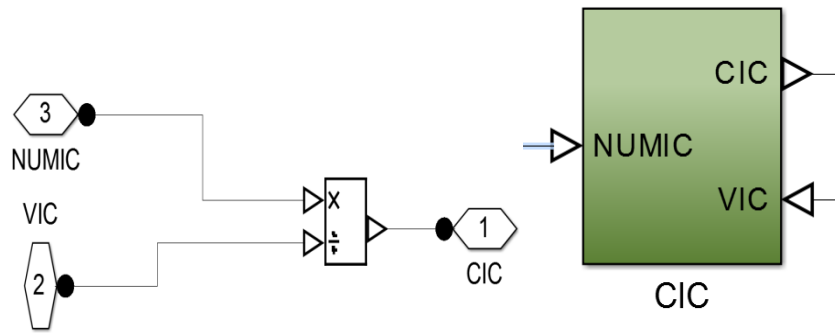


Figura 26. Concentración de solutos en el espacio intracelular.

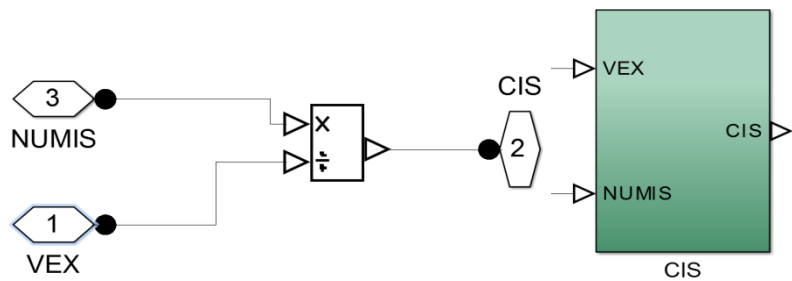


Figura 27. Concentración de solutos en el espacio extracelular.

En la figura 35 se muestra el volumen del compartimento intracelular, que depende de la diferencia de concentraciones del espacio intersticial e intracelular y de KF, coeficiente de transferencia entre los compartimentos intracelular y extracelular.

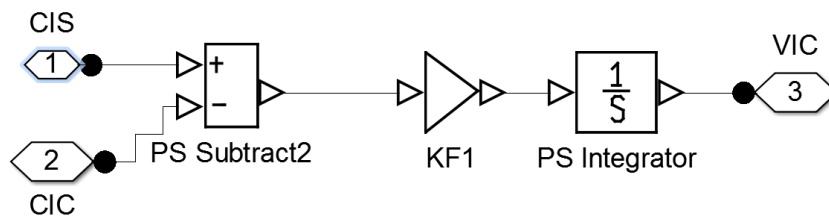


Figura 28. Bloque del volumen intracelular.

En la figura 36 se muestra el bloque que define el volumen del compartimento intracelular, que depende de las concentraciones de los compartimentos, de la tasa de filtrado de los capilares arteriales y de la tasa de reabsorción de los capilares venosos.

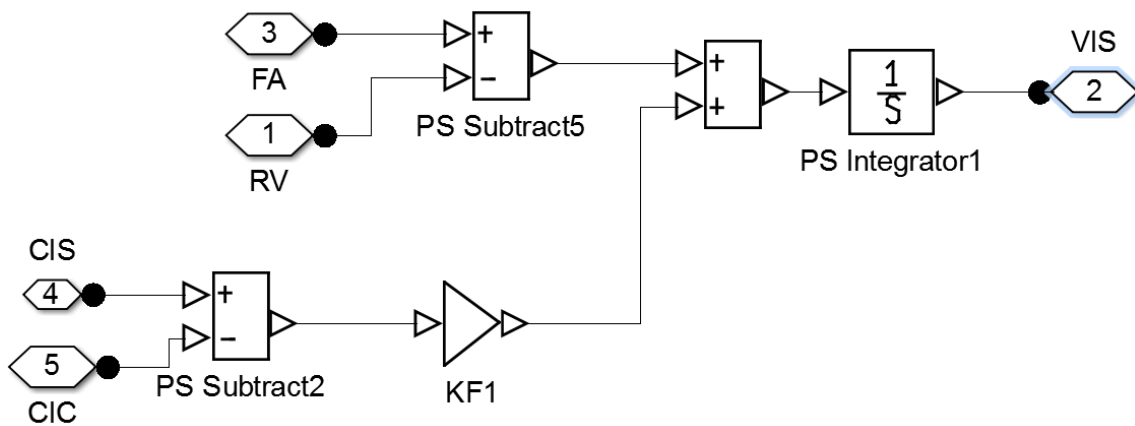


Figura 29. Bloque del volumen intersticial.

En la figura 37 se muestra el balance de volúmenes de líquido donde el compartimento extracelular está suma del volumen del plasma (Vpl) y del volumen intersticial (Vis).

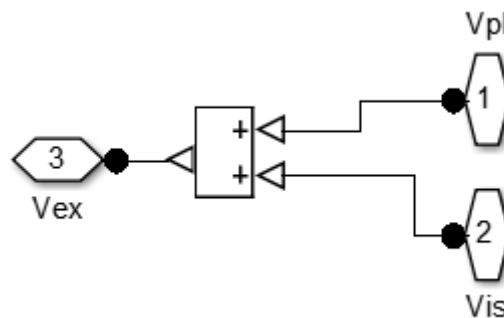


Figura 30. Bloque del volumen extracelular que depende del volumen plasmático y del intersticial.

La tasa de reabsorción del fluido por parte de las arteriolas y de los capilares venosos depende de las presiones hidráulicas y oncóticas de los gradientes entre el plasma y el espacio intersticial (PIS, PIPL, PIIS) (Fig. 38).

El intercambio de agua en el sistema cardiovascular depende directamente de Rv, la tasa de reabsorción del fluido en los capilares venosos y de Fa, la tasa de filtración del fluido en las arteriolas. Es sabido que hay un equilibrio entre la tasa de filtración del fluido desde el capilar arterial (FA) y la tasa de reabsorción por parte del capilar venoso (RV), conocido como equilibrio de Starling.

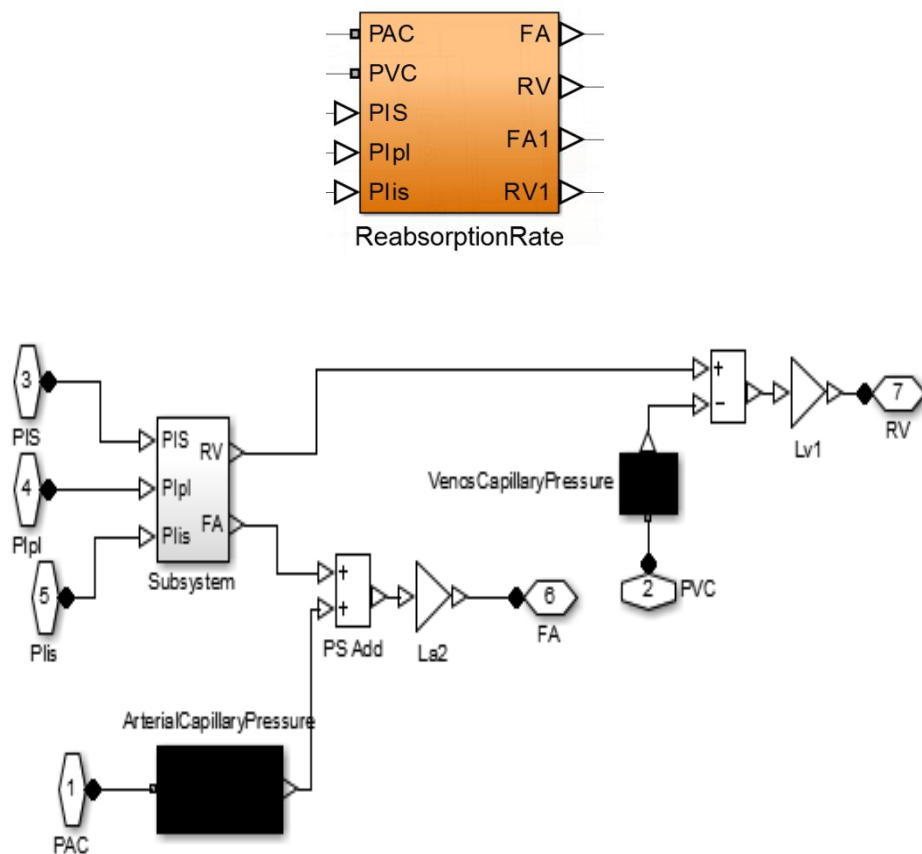


Figura 31. Presiones hidrostáticas y oncóticas. Reabsorción del fluido en las arteriolas y en los capilares venosos.

El equilibrio de Starling establece que los movimientos del agua en el lecho capilar se producen en ambos sentidos con fuerzas opuestas (Figura 39). Estas presiones son conocidas como presiones hidrostáticas y coloidosmóticas [4-5].

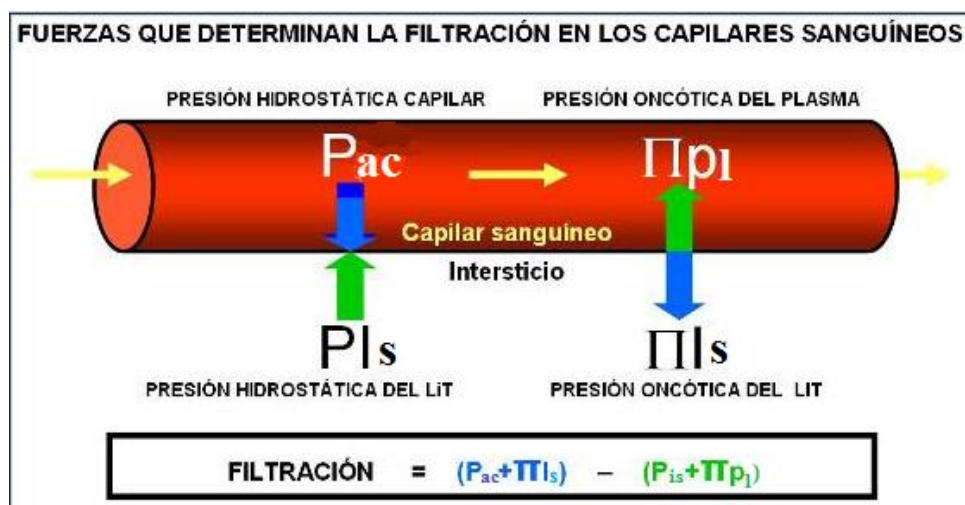


Figura 32. Equilibrio de Starling.

Hay dos gradientes opuestos de presión: el hidrostático, presión ejercida por el líquido, y el coloidosmótico, su presión ejercida depende de las proteínas. De acuerdo con estas diferencias, el movimiento depende de 4 variables individuales que son las siguientes, presión hidrostática capilar (P_{ac}), presión hidrostática venosa capilar (P_{vc}), presión hidrostática intersticial (P_{is}), presión coloidosmótica u oncótica capilar (π_{pl}), presión coloidosmótica u oncótica intersticial (π_{is}).

En la figura 40 se muestra el bloque de balance de volumen corporal con valor inicial de 5300 ml (V_n), que se ve incrementado o aminorado directamente por la diferencia entre RV y FA según el equilibrio de Starling.

El intercambio de agua entre los 3 compartimentos explicado anteriormente, dependen de 4 parámetros: Q_F , UFR, que será la tasa de filtración, Q_{INF} tasa de infusión del líquido reemplazado, RV tasa de reabsorción del fluido en los capilares venosos, y FA tasa de filtración del fluido en las arteriolas. Por otro lado, V_{usv} proviene del control barorreceptor que compensa la pérdida o el incremento de fluido, generado por Q_f (tasa de ultrafiltración de fluido) y Q_{Inf} (tasa de infusión de fluido), respectivamente.

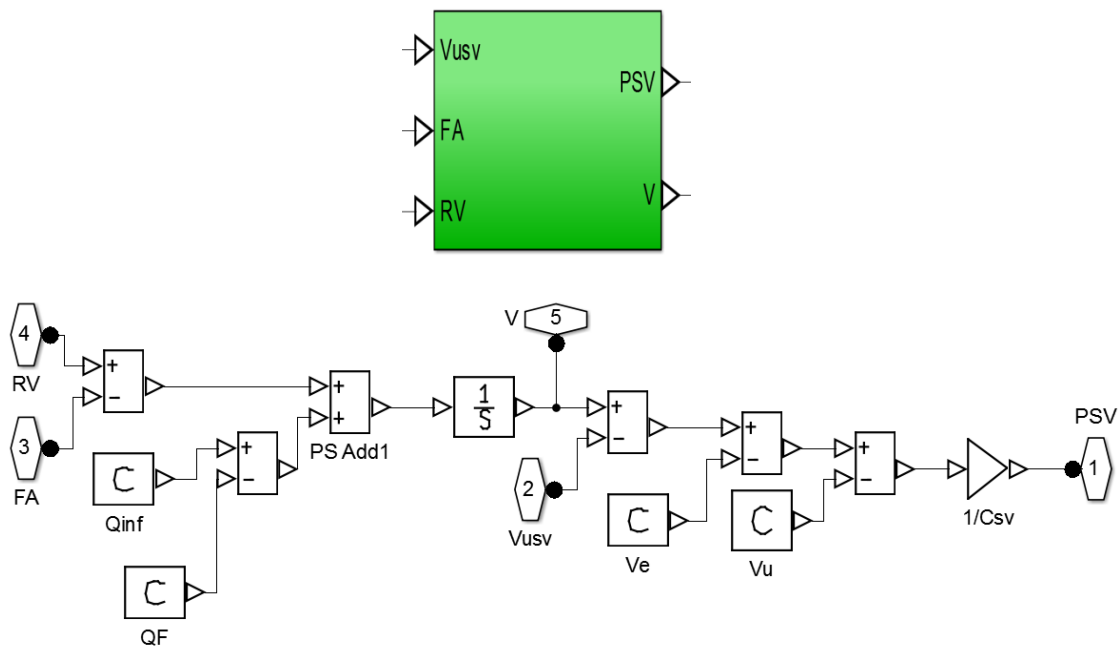


Figura 33. Equilibrio del volumen corporal completo.

d. Modelado conjuntos del sistema de control cardiovascular bajo hemodiálisis

La figura 41 representa el modelo definitivo que está formado por el sistema de control cardiovascular junto al módulo del dializador donde se simula un intercambio de soluto y agua entre el sistema cardiovascular del paciente y el dializador de la máquina de hemodiálisis todo ello en base a las ecuaciones de cada uno de los bloques ya definidos anteriormente.

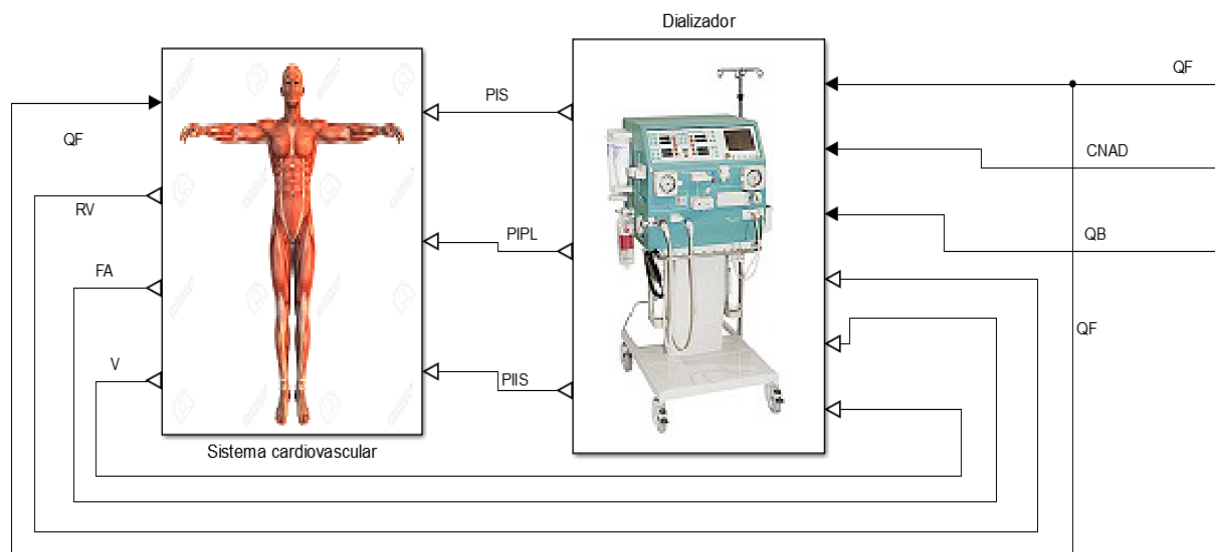


Figura 34. Modelo del sistema cardiovascular con control barorreceptor y diálisis, intercambio de soluto y de agua entre el dializador y el paciente.

5. Experiencias Realizadas

El modelo del sistema de control cardiovascular con dializador ha sido implementado en base a las ecuaciones de Ursino [8], las cuales están descritas en el Anexo 1 con los valores correspondientes de parámetros. El modelo ha sido validado en base a las curvas descritas en las experiencias realizadas en [8] con el sistema cardiovascular con y sin control barorreceptor por un lado y con el sistema cardiovascular controlado y dializador. En esta sección se va a testear como responde el sistema cardiovascular (paciente) a una serie de experiencias sin/con control barorreceptor sin/con dializador. Antes de empezar a comentar las simulaciones se define cada uno de los parámetros empleados:

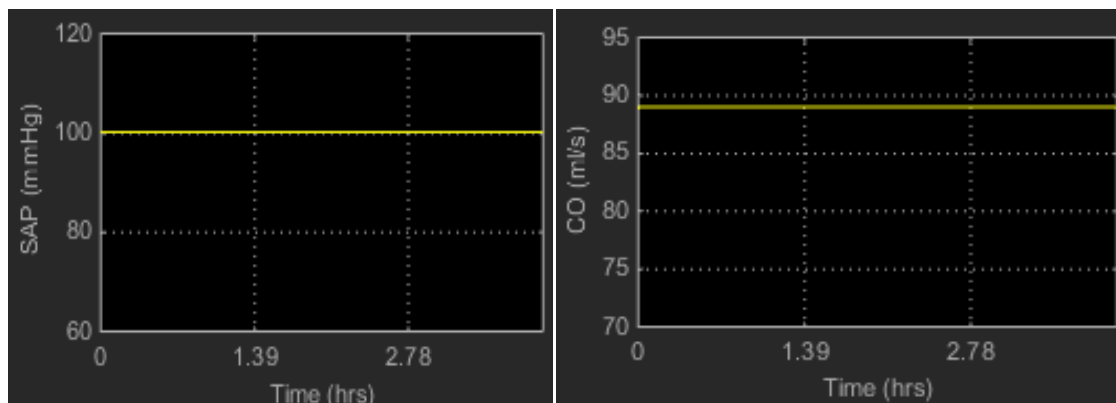
- Q_{hem} es la tasa de sangre que se retira del paciente en ausencia de dializador.
- Q_{transf} es la tasa de sangre que se introduce en el paciente en ausencia de dializador.
- Q_B es el flujo de sangre en el dializador. Este parámetro varía de 3 ml/s a 7.5ml/s [8] [9]. Estos límites están basados en datos teóricos y experimentales.
- C_{NAD} es la concentración de sodio en el dializador. Tiene valores normales entre 135 mmol/L a 157 mmol/L [8].
- Q_F es la tasa ultrafiltración de la sangre del paciente y determina el estado del paciente durante la hemodiálisis. Se modificación tiene un rango muy amplio y va desde 0.02 ml/s hasta 0.8 ml/s [8].

Hay que tener en cuenta que cuando en ausencia de dializador se introduce (Q_{transf}) o elimina (Q_{hem}) sangre en vez de fluido.

a. Modelo sin control barorreceptor

Se ha tomado el modelo de la figura 9 que muestra un modelo sin control del sistema cardiovascular donde se han mantenido constantes la frecuencia cardíaca, la resistencia sistémica, el volumen en reposo y las presiones oncóticas e hidrostáticas.

En la figura 42 se muestran las presiones arterial, hidrostáticas y oncóticas junto al gasto cardíaco. La presión arterial media es de 100 mmHg, que es la zona de máxima respuesta del control barorreceptor. El gasto cardíaco es de 89 ml/s porque se ha tenido en cuenta un volumen de eyección de las aurículas de 74 ml y una frecuencia cardíaca de 1.2 Hz (72 bpm) [8]. Por último, las presiones capilares arteriales y venosas tienen un valor de 35 y 15 mmHg, respectivamente [8].



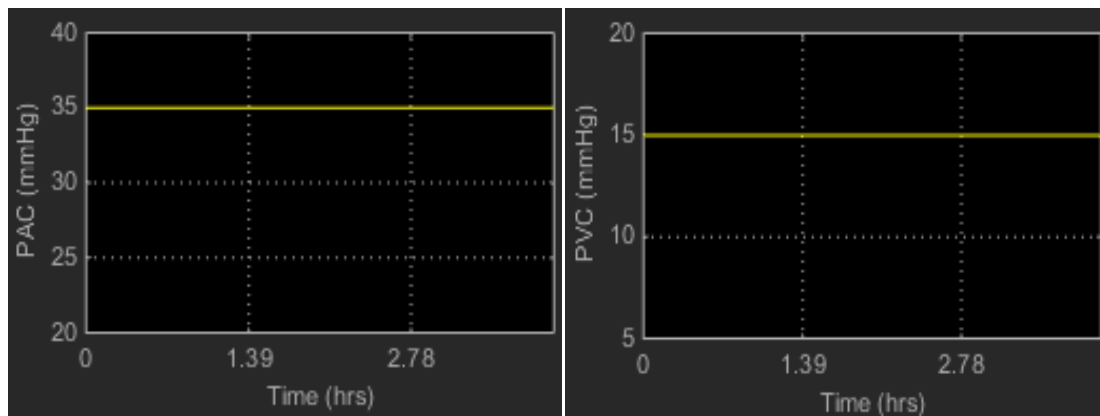


Figura 35. Resultados de la presión arterial (SAP), el gasto cardíaco (CO), la presión arterial capilar (PAC) y la presión capilar venosa (PVC) del modelo sin control del sistema cardiovascular.

En esta sección se van a realizar una serie de experiencias para evaluar las diferentes respuestas del sistema cardiovascular sin control. Para ello, se somete al paciente a una transfusión de sangre y una hemorragia, Q_{transf} y Q_{hem} , respectivamente.

En la figura 43 se somete al paciente sin control barorreceptor a una transfusión de sangre (Q_{transf}) de 200 mililitros. La idea de esta experiencia es verificar que al introducirle sangre al sistema cardiovascular sin control la presión arterial aumenta linealmente originando un estado de hipertensión.

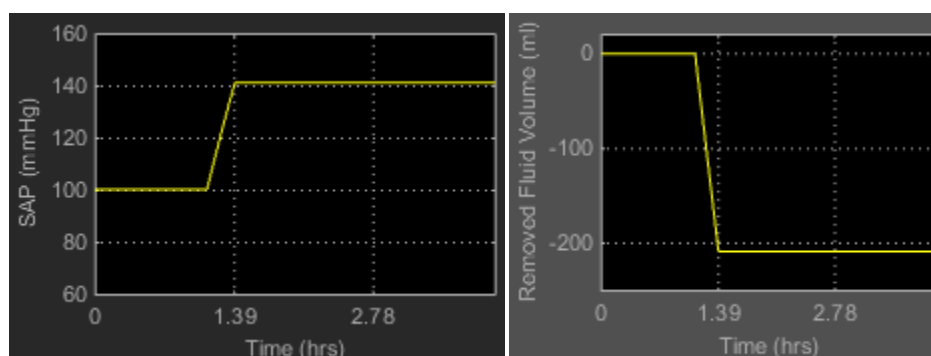


Figura 36. Resultados de la presión arterial (SAP) y cantidad de sangre retirada en el modelo sin control del sistema cardiovascular al realizar una transfusión de sangre de 0.2083 ml/s durante 1000 segundos.

En la figura 44 se somete al paciente sin control barorreceptor a una hemorragia (Q_{hem}) de 200 mililitros. La idea de esta experiencia es verificar que al quitarle sangre al sistema cardiovascular sin control la presión arterial cae linealmente, originando un estado de hipotensión.

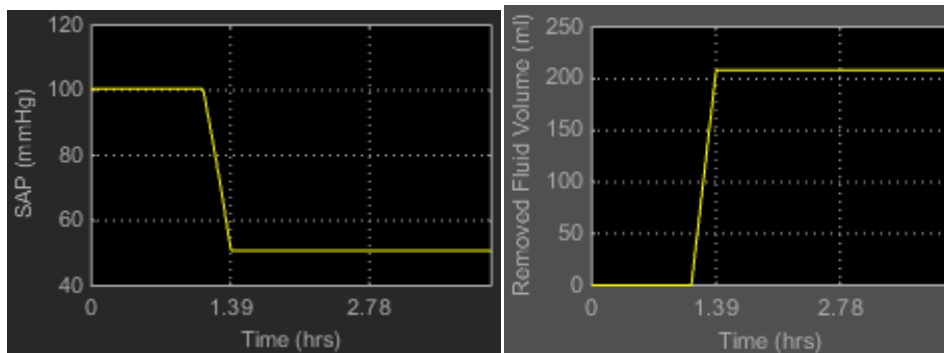


Figura 37. Resultados de la presión arterial (SAP) y cantidad de sangre retirada en el modelo sin control del sistema cardiovascular al producir una hemorragia de 0.2083 ml/s durante 1000 segundos.

Con ambas experiencias se ha podido comprobar que al introducir o retirar sangre, la presión arterial varía linealmente hasta alcanzar un estado de hipertensión o hipotensión, respectivamente. Además, como se aprecia en las figuras 43 y 44, la presión arterial cuando se somete a una transfusión aumenta desde 100 a 140 mmHg mientras que cuando tiene lugar una hemorragia desciende desde 100 a 50 mmHg. Esto significa que el modelo sin control del sistema cardiovascular es menos sensible a las transfusiones que a las hemorragias.

b. Modelo con control barorreceptor

Este modelo con control del sistema cardiovascular (Fig. 14) ha sido sometido a una serie de transfusiones de sangre (Q_{transf}) y hemorragias (Q_{hem}) con el propósito de evaluar cómo actúa el sistema de control barorreceptor. Además, se ha ensayado cuál sería la respuesta de un paciente con hipertensión que es sometido a una sesión de hemodiálisis.

En la figura 45 se muestra como el control barorreceptor se anticipa al incremento de la presión arterial evitando así la hipertensión como se mostró en la figura 43. En definitiva, el control barorreceptor actúa disminuyendo ligeramente la presión arterial y anticipándose a los posibles episodios de hipertensión. Esto sólo es posible cuando se realiza una pequeña transfusión de sangre, de lo contrario, los barorreceptores llegarán a sus puntos de saturación y no serán suficientes para prevenir la hipertensión (Fig.48).

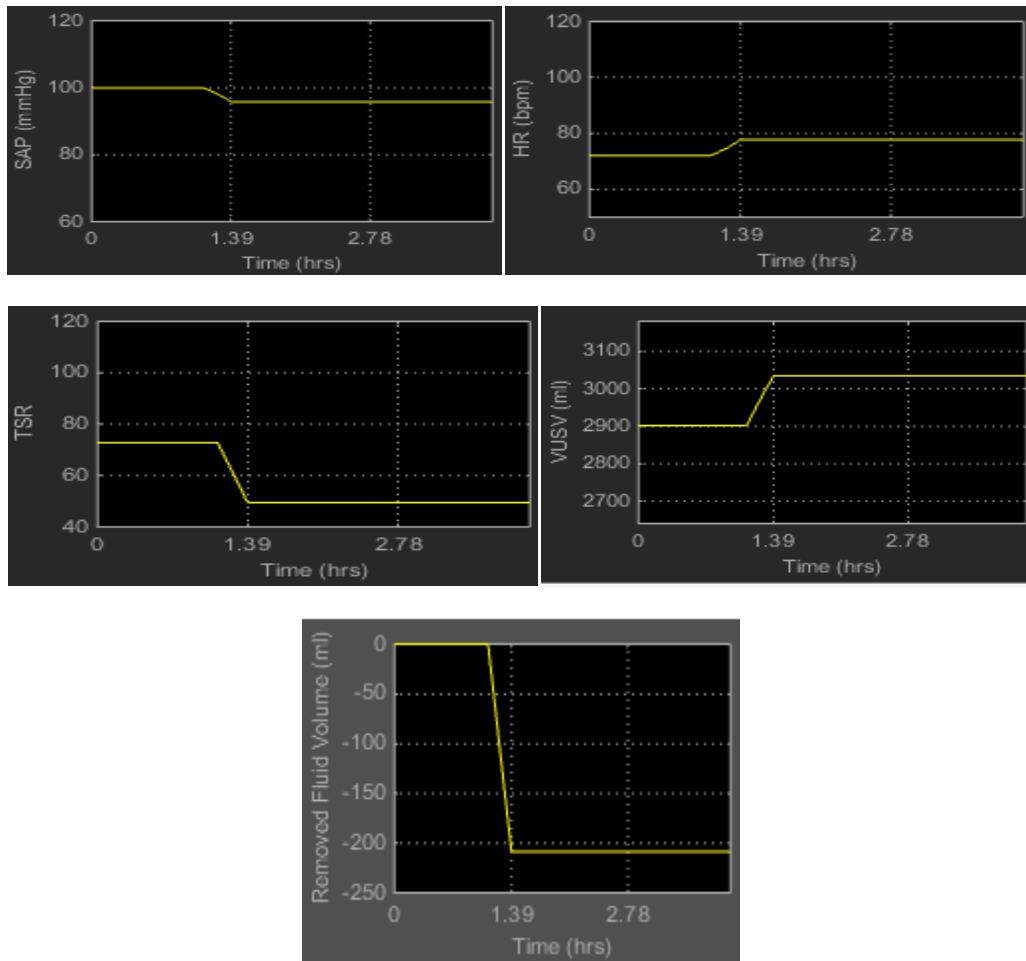


Figura 38. Resultados de la presión arterial (SAP), ritmo cardiaco (bpm), resistencia total sistémica (TSR), volumen venoso en reposo (VUSV) y volumen de sangre retirado cuando se realiza una transfusión de sangre de 0.2083 ml/s durante 1000 segundos.

En la figura 46 se muestra como el control barorreceptor se anticipa al descenso de la presión arterial evitando así la hipotensión como se mostró en la figura 44. En definitiva, el control barorreceptor actúa aumentando ligeramente la presión arterial y anticipándose a los posibles episodios de hipotensión. Esto sólo es posible cuando se realiza una pequeña hemorragia de lo contrario las ganancias barorreceptoras no serán suficientes para prevenir la hipotensión.

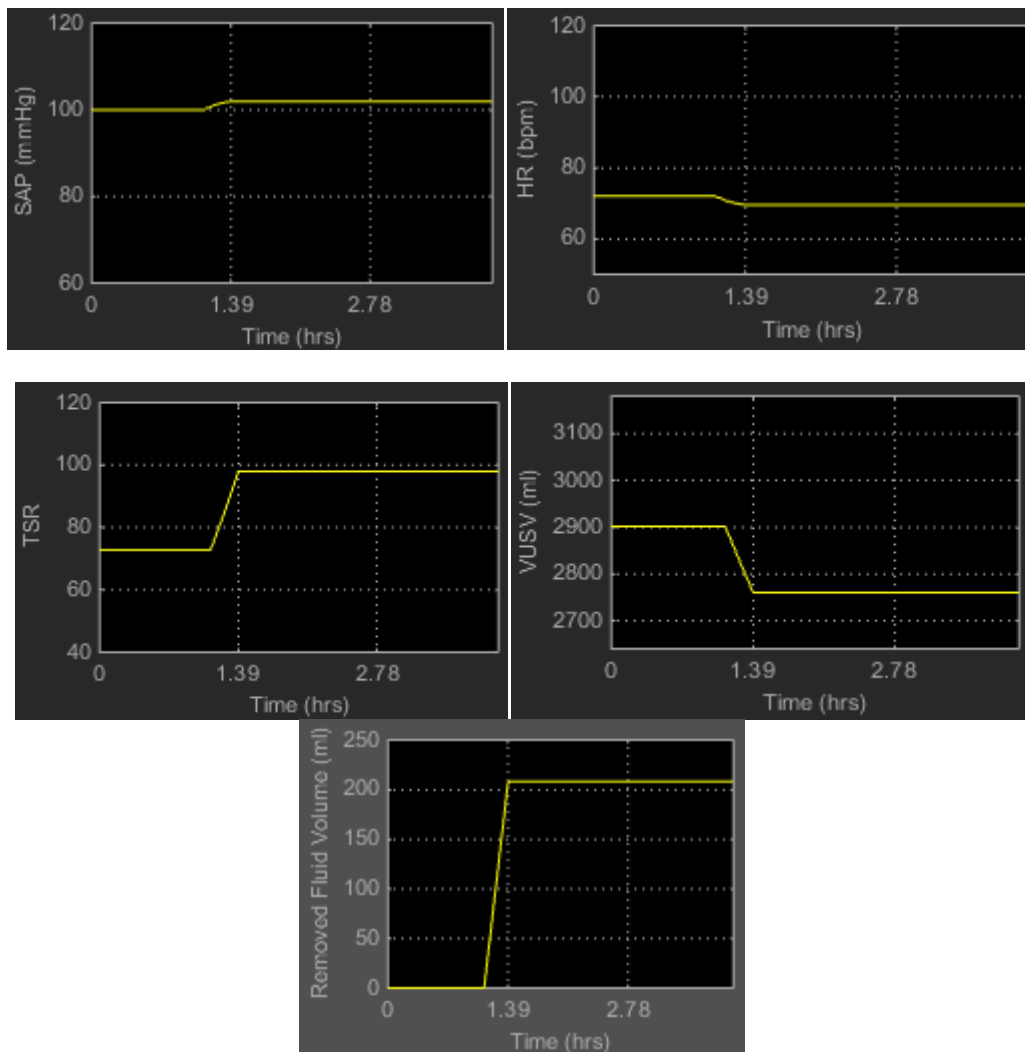


Figura 39. Resultados de la presión arterial (SAP), ritmo cardiaco (bpm), resistencia total sistémica (TSR), volumen venoso en reposo (VUSV) y volumen de sangre retirado cuando se produce una hemorragia de 0.2083 ml/s durante 1000 segundos.

En la siguiente experiencia se ha simulado una situación real de hipertensión a un paciente, previo a una sesión de diálisis donde el objetivo es eliminar el fluido acumulado. Para ello, se han realizado varias transfusiones de sangre que llevan al paciente al estado de hipertensión para posteriormente provocarle una serie de hemorragias que simulan las sesiones de diálisis.

En la figura 47 se muestra el bloque empleado para realizar las diferentes experiencias.

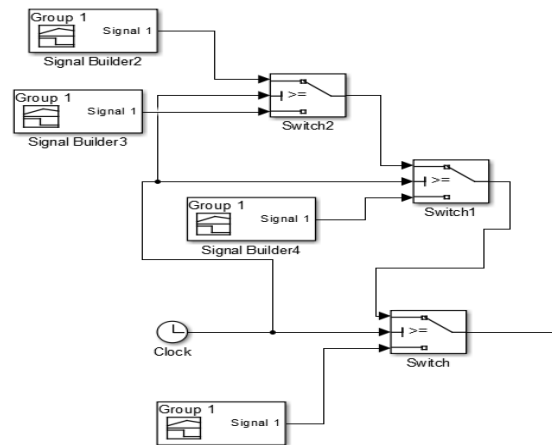
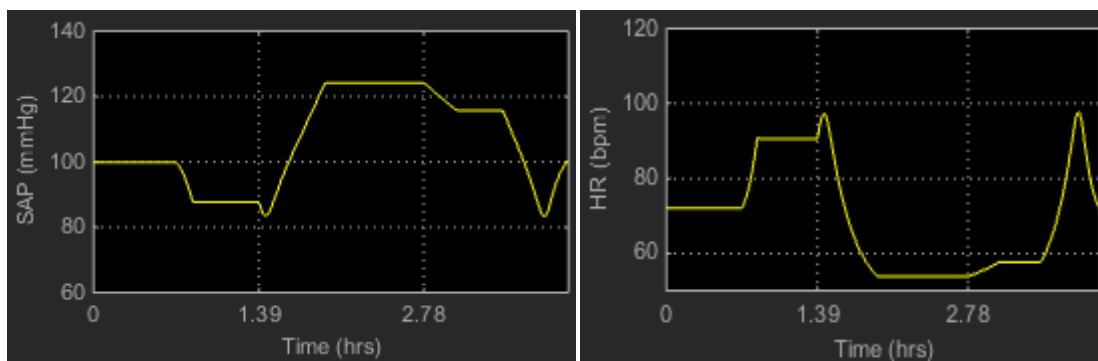


Figura 47. Bloque que realiza serie de transfusiones de sangre y hemorragias.

La figura 48 muestra como la presión arterial cae ligeramente con una pequeña transfusión de sangre mientras que ocurre lo contrario con una gran transfusión, debido a que las ganancias barorreceptoras ya no son suficientes para evitar el estado de hipertensión. Una vez acaba la segunda transfusión, el paciente muestra un estado de hipertensión anterior a la aplicación de la hemodiálisis. Para reproducir la diálisis se ha empleado una pequeña hemorragia que provoca un ligero descenso en la presión arterial y una gran hemorragia que provoca un episodio de hipotensión pero que luego se ve recuperado por las ganancias barorreceptoras.

En definitiva, los barorreceptores cuando están saturados y reciben más transfusiones de sangre, estos no pueden evitar que la presión arterial suba de forma lineal llegando a un estado de hipertensión.



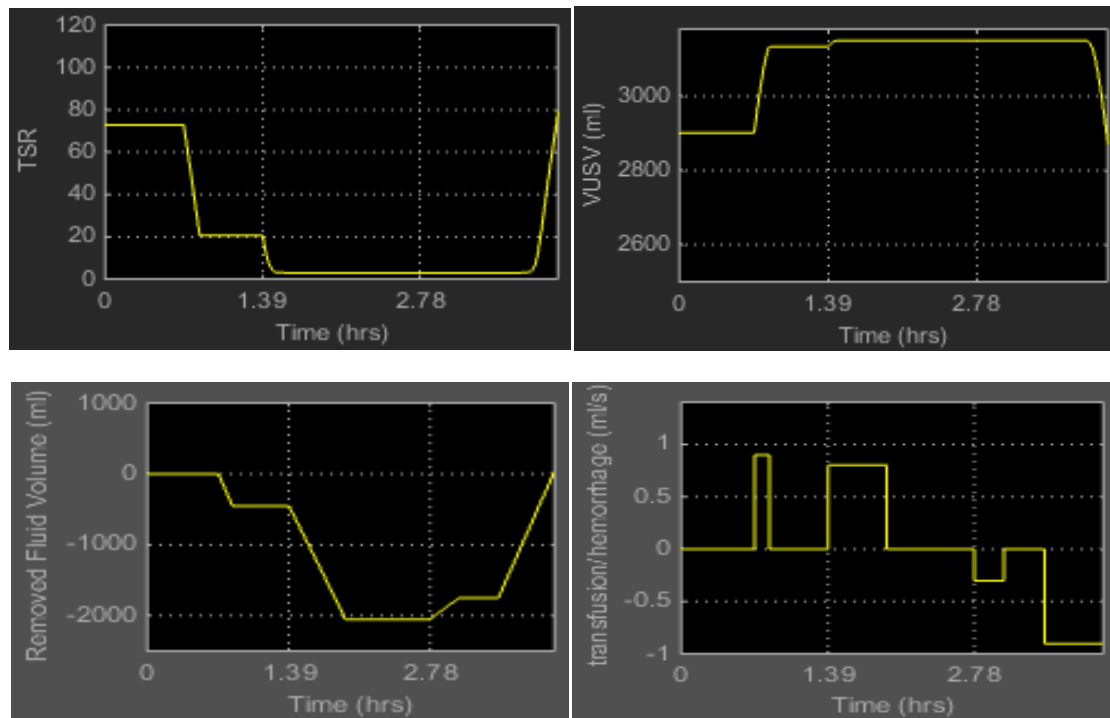


Figura 48. Resultados de la presión arterial (SAP), ritmo cardíaco (bpm), resistencia total sistémica (TSR), volumen venoso en reposo (VUSV), volumen de sangre retirado y transfusión y hemorragia cuando se realizan dos transfusiones de sangre, 0.9 y 0.8 ml/s durante 500 y 2000 segundos, respectivamente, y dos hemorragias, 0.3 y 0.9 ml/s durante 1000 y 2000 segundos respectivamente.

c. Con control barorreceptor y dializador

EL modelo con control del sistema cardiovascular y dializador ha sido sometido a una sesión de hemodiálisis en la cual se produce una retirada e inserción de fluido. Para la hemodiálisis se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: UFR (Ultrafiltration Rate), la concentración de sodio y el flujo de sangre en el dializador fueron fijados a 3 ml/s, 142 mmol/litro, y 0.2083 ml/s, respectivamente.

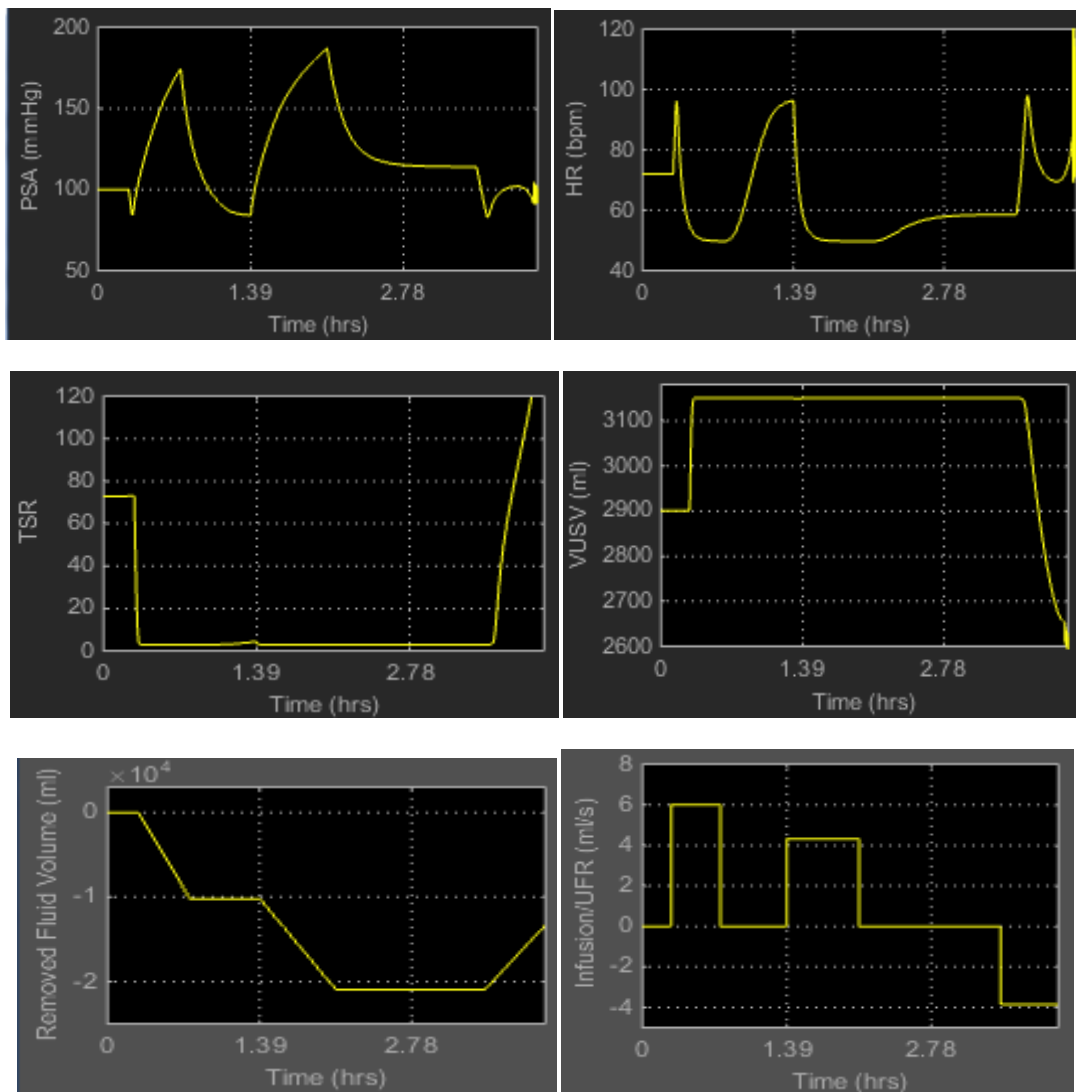
Los pacientes con características hemodinámicas normales fueron sometidos a una hemodiálisis de 4 horas donde se eliminaron 3 kg de fluido.

Los resultados indicaron que un sujeto sano puede tolerar una retirada de 3 kg de fluido corporal en 4 horas sin apreciarse una hipotensión pronunciada. La respuesta hemodinámica es dominada por la vasoconstricción periférica (causando un incremento en la resistencia sistémica) mientras que el ritmo cardíaco juega un rol en un segundo plano. A pesar del control realizado por el sistema venoso, el gasto cardíaco decrece significativamente por la reducción del volumen de la sangre.

Se ha diseñado por tanto una experiencia de situación real en la que el paciente llega hipertenso y se somete a una sesión de diálisis para eliminar el fluido acumulado. Para ello, se han realizado varias infusiones de líquido que llevan al paciente al estado de hipertensión para posteriormente provocarle una ultrafiltración, que simulan la diálisis.

En la figura 49 se muestra como la primera infusión ha provocado una pequeña hipotensión provocada por los propios barorreceptores intentando evitar el estado de hipertensión, el cual no ha sido posible eludir con sus propias ganancias. La segunda transfusión de mayor volumen tampoco ha podido ser controlada por los barorreceptores y por tanto, la presión arterial permanece elevada.

Una vez se tiene al paciente hipertenso se va a proceder a una retirada del fluido mediante ultrafiltración. Una tasa de ultrafiltración elevada provoca un ligero síncope vasodepresor al final del tratamiento.



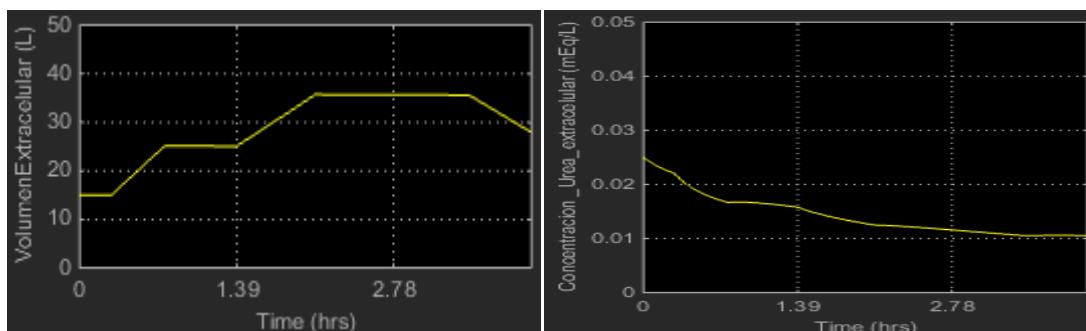


Figura 49. Resultados de la presión arterial (SAP), ritmo cardiaco (bpm), resistencia total sistémica (TSR), volumen venoso en reposo (VUSV), volumen de líquido eliminado, tasa de infusión/ultrafiltración (UFR), volumen extracelular y concentración de urea cuando se realizan dos infusiones, 6 y 4.3 ml/s durante 1700 y 2500 segundos, respectivamente, y una ultrafiltración, 3.84 ml/s durante 2000 segundos.

Para saber cómo reacciona al paciente a una tasa de ultrafiltración mayor al de la figura 49, se tomó un QF de 0.4 ml/s. Los resultados de la figura 50 indican que el paciente sufrió de un grave episodio de hipotensión que le ocasionó un síncope vasodepresor y por tanto, se tuvo que interrumpir inmediatamente la hemodiálisis.

En definitiva, un aumento de la tasa de ultrafiltración ocasiona graves problemas de hipotensión en la presión arterial.

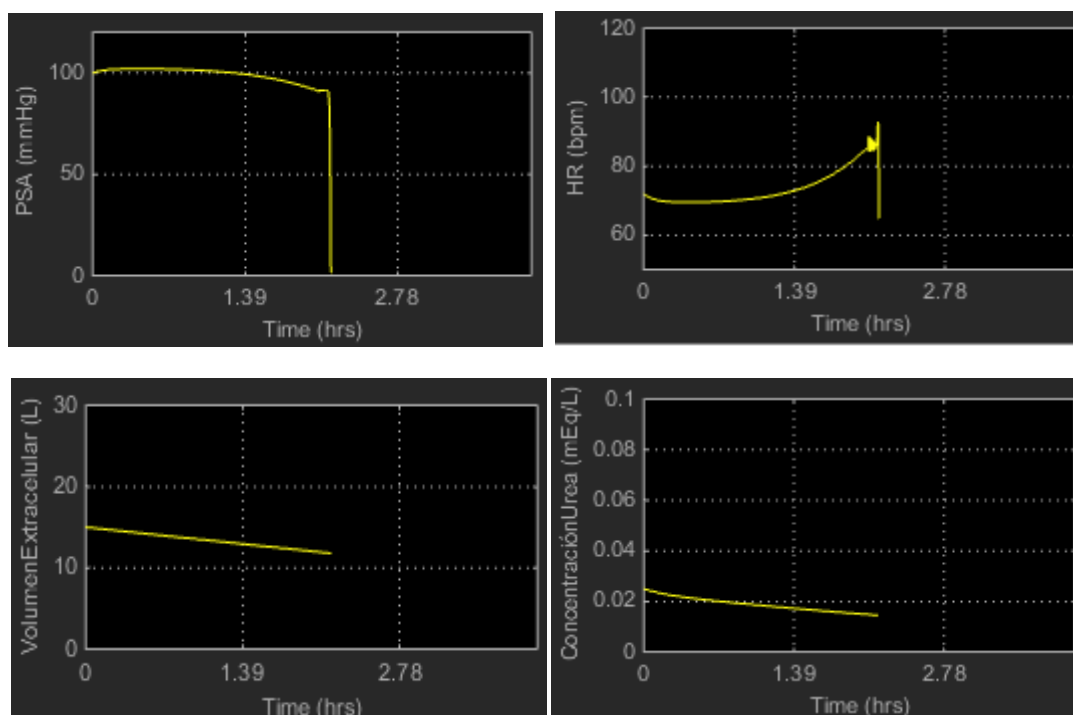
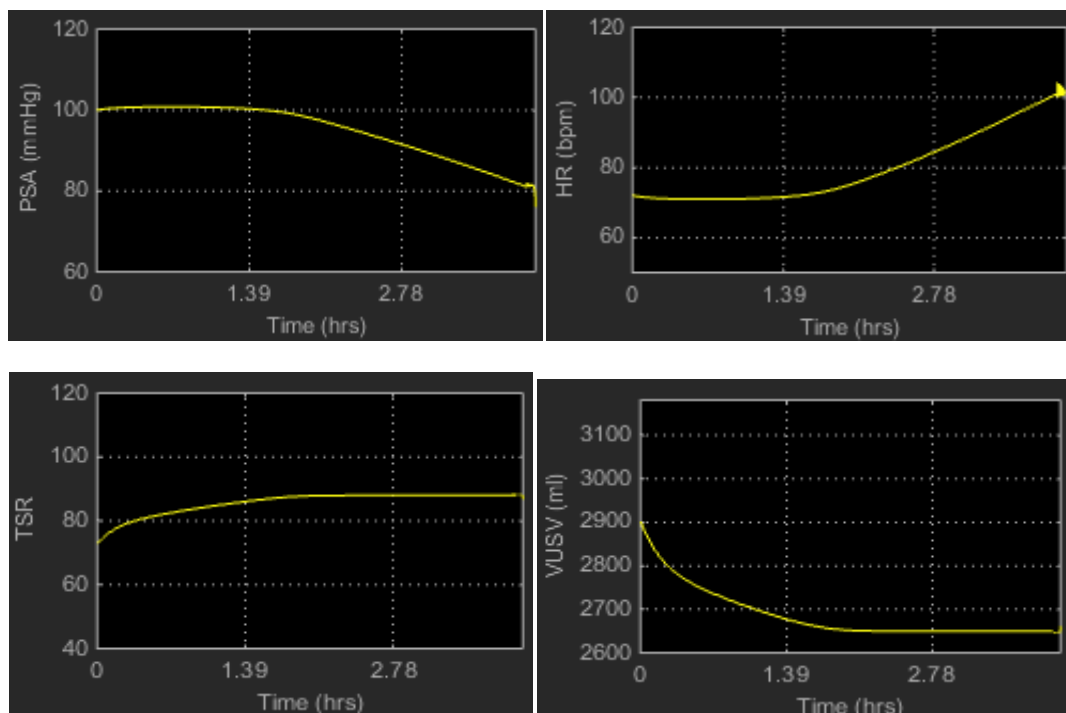


Figura 50. Resultados de una sesión de hemodiálisis donde se establecen como parámetros: una tasa de ultrafiltración (QF) de 0.4 ml/s, una concentración de sodio de 142 mmol/litro y un flujo de sangre a través del dializador de 3 ml/s.

Se ha realizado una experiencia donde los pacientes tenían dañado el sistema nervioso autónomo (SNA). En estos pacientes, el control de la resistencia arterial estaba afectado. Para modelar este grupo, todos los parámetros fueron fijados a los valores basales, con la excepción de la amplitud de la característica estática de la resistencia sistémica que se vio reducida ($\Delta\sigma R = 0.3 \text{ mmHg.s/ml}$).

Este cambio fue necesario para simular la efímera extenuación del control simpático de las arteriolas periféricas. Las ganancias de los mecanismos arteriales y cardiopulmonares del volumen en reposo fueron reforzadas ($G_{av}=42 \text{ mmHg-1}$ y $G_{cv}=1250 \text{ mmHg-1}$) para evitar una excesiva caída en el gasto cardíaco [8]. Los valores basales de estos parámetros eran $\Delta\sigma R=1.4 \text{ mmHg.s/ml}$, $G_{av}=10.8 \text{ mmHg-1}$ y $G_{cv}=417 \text{ mmHg-1}$ [8]. En estos pacientes el SNA fue incapaz de ajustar la resistencia sistémica, por lo que esto generó un descenso en el valor de la presión arterial. Es evidente que la disminución de la presión arterial es significativa si la comparamos con la figura 35.

La figura 51 muestra como la presión arterial media manifiesta una caída significativa pero moderada entre las 2 y 4 horas comparado con el decrecimiento de la Figura 49 (paciente sano). La hipovolemia provocada, origina un ligero síncope vasodepresor que casi lleva a concluir el tratamiento antes de tiempo.



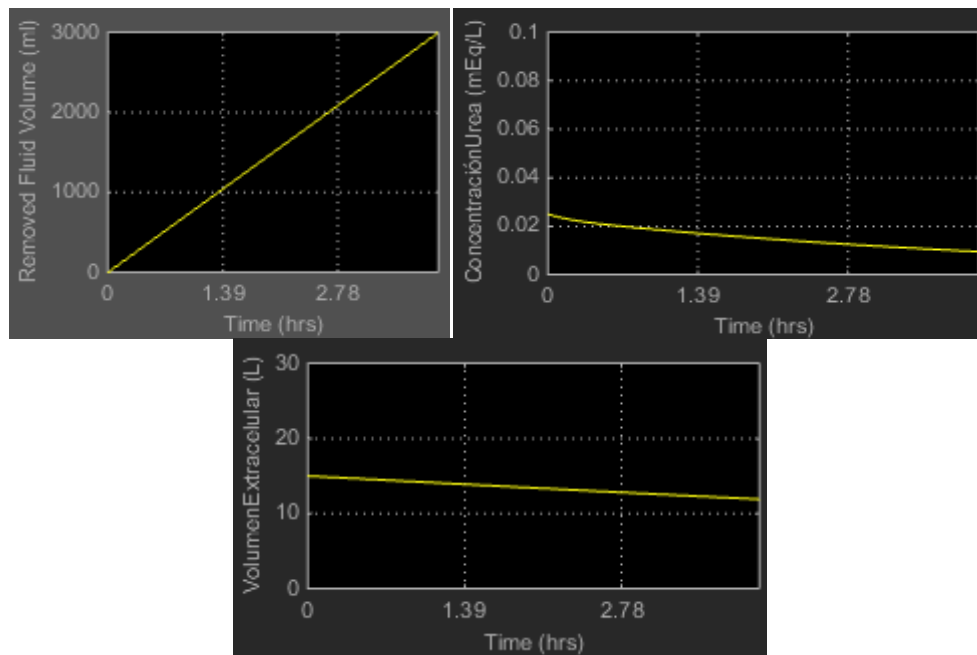


Figura 51. Resultado de las simulaciones de las principales características hemodinámicas. Presión arterial (SAP), ritmo cardíaco (bpm), resistencia total sistémica (TSR), volumen venoso en reposo (VUSV), volumen de líquido eliminado, concentración de urea y volumen extracelular. Modelo simulado durante 4 horas de hemodiálisis caracterizado por una reducción del peso corporal de 0.2083 ml/s. Este grupo de pacientes se caracteriza por una significativa reducción de la amplitud de la resistencia sistémica y un aumento de las ganancias de los mecanismos arteriales y cardiopulmonares para evitar una excesiva caída del gasto cardíaco [8].

En este grupo de pacientes se consideró interesante modificar los principales parámetros del dializador que provocan los episodios de hipotensión. En la figura 52 se modificó la concentración de sodio del dializador CNA de 142 mmol/litro a 152 mmol/litro y en la figura 53 se alteró el flujo de sangre QB de 3 a 7 ml/s.

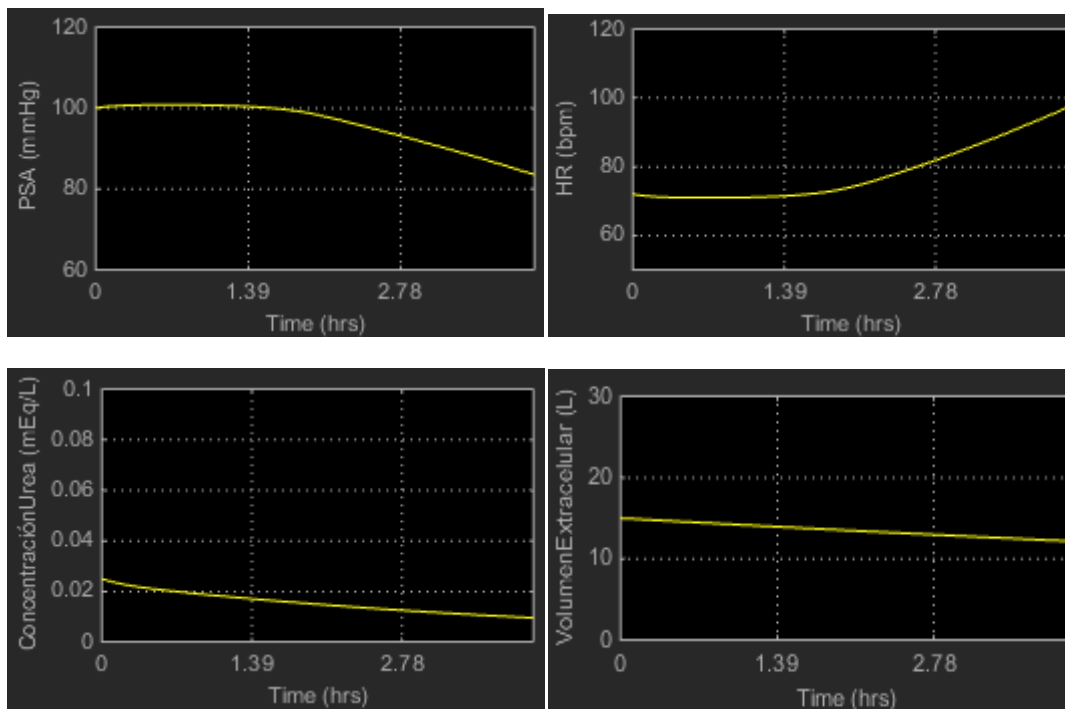


Figura 52. Resultados de una sesión de hemodiálisis donde se establecen como parámetros: una tasa de ultrafiltración (QF) de 0.2083 ml/s, una concentración de sodio de 152 mmol/litro y un flujo de sangre a través del dializador de 3 ml/s.

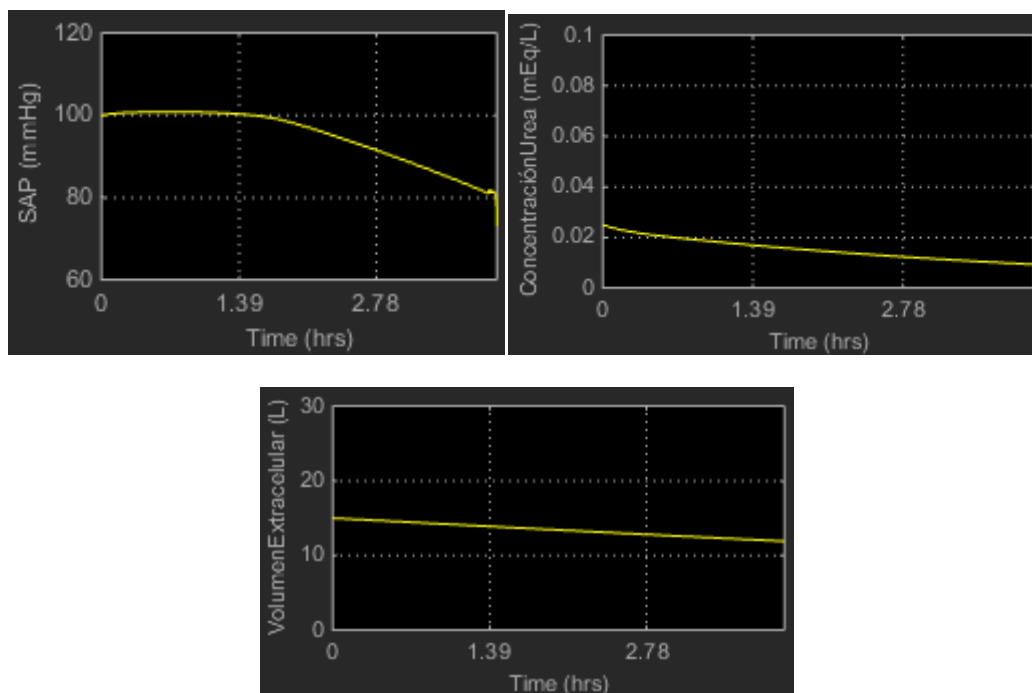


Figura 53. Resultados de una sesión de hemodiálisis donde se establecen como parámetros: una tasa de ultrafiltración (QF) de 0.2083 ml/s, una concentración de sodio de 142 mmol/litro y un flujo de sangre a través del dializador de 7 ml/s.

Esto demuestra que cuanto más mayor sea la concentración de sodio en el dializador menos episodios de hipotensión se tendrán en el paciente. Se

observa asimismo que un aumento del flujo sanguíneo a través del dializador no ocasiona cambios en la presión arterial.

En resumen, QB no interviene en los episodios de hipotensión de la presión arterial del paciente mientras que ocurre todo lo contrario con la concentración de sodio en el dializador.

6. Conclusiones

Los objetivos principales del presente trabajo han sido la implementación del modelo cardiovascular con control barorreceptor y dializador. Una vez construido por completo el modelo se ha podido evaluar su comportamiento de forma cualitativa bajo diferentes experiencias fisiológicas, patológicas y con la variación de ciertos parámetros del dializador. Para ello se han realizado simulaciones bajo el entorno de programación de SIMSCAPE en base a la interconexión de bloques.

El hecho de tener un modelo que simule el comportamiento del control del sistema cardiovascular y del dializador nos permite realizar numerosas experiencias tan sólo modificando los parámetros como pueden ser el ritmo cardiaco, la resistencia sistémica, el volumen de reposo, la tasa de ultrafiltración entre otros. Las implicaciones que conlleva tener un modelo que responda adecuadamente ante estos cambios son, entre otras, que se pueda conocer mejor el control del sistema cardiovascular y qué parámetros provocan los episodios de hipotensión de la presión arterial en la diálisis.

Hay que reseñar que la implementación de este modelo tan complejo es una vía para investigar sin la necesidad de hacer pruebas en vivo con animales o demás seres vivos.

Para trabajos futuros se pretende realizar un control multivariable de los parámetros del hemodializador con el objetivo de mantener estable al paciente en todo momento y evitar los posibles episodios de hipotensión que originan asimismo el síncope vasodepresor, responsable de la interrupción del tratamiento de hemodiálisis.

7. Referencias bibliográfica

- [1] Institute for health metrics and evaluation; Chronic kidney disease; University of Washington-<http://ihmeuw.org/3oag>

- [2] http://www.texasheart.org/HIC/Anatomy_Esp/anat1_sp.cfm

- [3] <http://es.mathworks.com/products/datasheets/pdf/simscape.pdf>

- [4] Guyton, A. C., C. E. Jones, and T. G. Coleman. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, PA: Saunders, 1973.

- [5] Borge, M. J. N. (2011, May 16). Tema 9. Regulación del aparato circulatorio. Retrieved September 12, 2015, from OCW Universidad de Cantabria Web site: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-9367/material-de-clase/bloque-tematico-1.-fisiologia-del-aparato/tema-9.-regulacion-del-aparato-circulatorio/tema-9.-regulacion-del-aparato-circulatorio>.

- [6] Landis EM, Pappenheimer JR. Exchange of substances through the capillary walls. In: Hamilton WF, DOW P, eds. Handbook of physiology, Vol. 2 Sect. 2, Circulation. Washington, DC: American Physiological Society, 1963:961-1034

- [7] Borge, M. J. N. (2011, May 13). Tema 7. Circulación capilar. Retrieved September 14, 2015, from OCW Universidad de Cantabria Web site: <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-9367/material-de-clase/bloque-tematico-1.-fisiologia-del-aparato/tema-7.-circulacion-capilar/tema-7.-circulacion-capilar>.

- [8] M. Ursino, and M. Innocenti. Modeling arterial hypotension during Hemodialysis. *Artif Organs* 21, pp. 873-90, 1997.
- [9] Nafisi VR, Eghbal M, Motlagh MRJ, Yavari F. Fuzzy logic controller for hemodialysis machine based on human body model. *J Med Sign Sens* 2011;1:36-48
- [10] Mauro Ursino and Marina Innocenti. Mathematical investigation of some physiological factors involved in hemodialysis hypotension. *Artif Organs*, Vol. 21, No. 8, 1997
- [11] S. Cavalcanti, S. Cavani, A. Ciandrini, G. Avanzolini, "Mathematical modeling of arterial pressure response to hemodialysis-induced hypovolemia", *Com. Bio. Med.*, vol. 36, pp. 128–144, 2006.
- [12] C.F. Rothe, J.M. Gersting, "Cardiovascular interactions: an interactive tutorial and mathematical model", *Am. J. Physiol. Adv. Physiol. Educ*, vol. 26, pp. 98–109, 2002.
- [13] J.J. Batzel, F. Kappel, D. Schneditz, H.T. Tran, "Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control", in: *Frontiers in Applied Mathematics*, SIAM, 2006.
- [14] G.M. Raymond, E. Butterworth, J.B. Bassingthwaite, "JSIM: free software package for teaching physiological modeling and research", *Exp. Biol*, vol. 280, pp. 102–107, 20003.
- [15] S.R. Abram, B.L. Hodnett, R.L. Summers, T.G. Coleman, R.L. Hester, "Quantitative circulatory physiology. An integrative mathematical model of human mathematical model of human physiology for medical education", *Adv. Physiol. Educ.*, vol. 31, pp. 202–210, 2007.
- [16] V.I. McLoone, J.V. Ringwood, B.N. VanVliet, "Graphical simulation environments for modeling and simulation of integrative physiology", *Comput. Meth. Program. Biomed*, vol. 102 (3), pp. 295–304, 2011
- [17] M. Ursino, L. Coli, E. Magosso, P. Capriotti, A. Fiorenzi, P. Baroni a. S. Stefoni, "A mathematical model for the prediction of solute kinetics, osmolarity and fluid volume changes during hemodiafiltration with on-line regeneration of ultrafiltrate (HFR)", *Int. J. Artif. Organs*, vol. 29, pp. 1031–1041, 2006.
- [18] [17] P. Fritzson, *Introduction to Modeling and Simulation of Technical and Physical Systems with Modelica*, Wiley-IEEE Press, 2011.
- [19] <http://www.mathworks.com/help/phymod/simscape/>, 2013.

- [20] S.T. Harris, *Introduction to Simulink: With Engineering Applications*, Orchard Publications, 2008.
- [21] G. Avanzolini, P. Barbini, A. Cappello, G. Cevenini, "CACDS simulation of the closed-loop cardiovascular system", *Int. J. Biomed. Comput.*, vol. 22, pp. 39-49, 1988.

Anexo 1: Ecuaciones del sistema de control cardiovascular con intercambio en diálisis

a. Ecuaciones del sistema cardiovascular

1. $\frac{dp_{sa}}{dt} = \frac{1}{C_{sa}} \cdot \left(q_l - \frac{P_{sa} - P_{ac}}{R_{s1}} \right)$
2. $\frac{dp_{ra}}{dt} = \frac{1}{C_{ra}} \cdot \left(\frac{P_{sv} - P_{ra}}{R_{sv}} - q_r \right)$
3. $\frac{dp_{pa}}{dt} = \frac{1}{C_{pa}} \cdot \left(q_r - \frac{P_{pa} - P_{pv}}{R_{pa}} \right)$
4. $\frac{dp_{pv}}{dt} = \frac{1}{C_{pv}} \cdot \left(\frac{P_{pa} - P_{pv}}{R_{pa}} - \frac{P_{pv} - P_{la}}{R_{pv}} \right)$
5. $\frac{dp_{la}}{dt} = \frac{1}{C_{la}} \cdot \left(\frac{P_{pv} - P_{la}}{R_{pv}} - q_l \right)$
6. $\frac{dV}{dt} = -F_a + R_v - Q_F + Q_{inf}$
7. $F_a = L_a \cdot (P_{ac} - P_{is} - \pi_{pl} + \pi_{is})$
8. $R_v = L_v \cdot (\pi_{pl} - \pi_{is} - P_{vc} + P_{is})$
9. $P_{sv} = \frac{1}{C_{sv}} (V - V_u - C_{sa} \cdot P_{sa} - C_{pa} \cdot P_{pa} - C_{pv} \cdot P_{pv} - C_{ra} \cdot P_{ra} - C_{la} \cdot P_{la})$
10. $V_u = V_{usa} + V_{usv} + V_{upa} + V_{upv} + V_{ura} + V_{ula}$
11. $P_{ac} = \frac{G_v \cdot q_a + q_v / R_{s2}}{G_a \cdot G_v - 1 / R_{s2}^2}$
12. $P_{vc} = \frac{G_a \cdot q_v + q_a / R_{s2}}{G_a \cdot G_v - 1 / R_{s2}^2}$
13. $G_a = \frac{1}{R_{s1}} + \frac{1}{R_{s2}} + L_a'$
14. $G_v = \frac{1}{R_{s2}} + \frac{1}{R_{s3}} + L_v'$
15. $q_a = \frac{P_{sa}}{R_{s3}} + L_a \cdot (P_t + \pi_{pl} - \pi_t)$

$$\begin{aligned}
16. q_v &= \frac{P_{sv}}{R_{s3}} + L_v \cdot (P_t + \pi_{pl} - \pi_t) \\
17. q_l &= S_l \cdot f \\
18. q_r &= S_r \cdot f \\
19. S_l &= k_l \cdot (P_{la} - P_{la0})/a_l \\
20. S_r &= k_r \cdot (P_{ra} - P_{ra0})/a_r \\
21. V_{pl} &= V - V_{rc} \\
22. Hct &= \frac{V_{rc}}{V} = 1 - \frac{V_{pl}}{V}
\end{aligned}$$

b. Ecuaciones del sistema intercambio de diálisis

$$\begin{aligned}
1. V_{ex} &= V_{pl} + V_{is} \\
2. c_{s,is} &= c_{s,is} \cong c_{s,pl} \\
3. c_{s,pl} &= \frac{F_p}{\alpha_s} \cdot c_{s,is} \\
4. \frac{dM_{s,ic}}{dt} &= -k_s \cdot (c_{s,ic} - \beta_s c_{s,ex}) \\
5. \frac{dM_{s,ex}}{dt} &= k_s \cdot (c_{s,ic} - \beta_s c_{s,ex}) - J_s + Q_{inf} \cdot c_{s,inf} \\
6. J_s &= [D_s \cdot (1 - Q_F/Q_{e,s}) + Q_F] \cdot c_{s,ex} - D_s \cdot (1 - Q_F/Q_{e,s}) \cdot c_{s,d} \\
7. Q_{e,s} &= Q_B \cdot [F_P \cdot (1 - Hct) + F_r \cdot \gamma_s \cdot R_{D_s}] \\
8. c_{s,ic} &= \frac{M_{s,ic}}{V_{ic}} \\
9. c_{s,ex} &= \frac{M_{s,ex}}{V_{is} + V_{pl}} \\
10. \frac{dV_{ic}}{dt} &= -k_f \cdot (c_{is} - c_{ic}) \\
11. c_{ic} &= \frac{M_{k,ic} + M_{Na,ic} + M_{U,ic} + M_{eq,ic}}{V_{ic}} \\
12. c_{is} &= c_{ex} \cdot \frac{M_{k,ex} + M_{Na,ex} + M_{U,ex} + M_{eq,ex}}{V_{pl} + V_{is}} \\
13. \frac{dV_{is}}{dt} &= k_f \cdot (c_{is} - c_{ic}) + F_a - R_v \\
14. \pi_{is} &= 2.8 \cdot c_{p,is} + 0.18 \cdot c_{p,is}^2 + 0.012 \cdot c_{p,is}^3 \\
15. \pi_{pl} &= 2.1 \cdot c_{p,pl} + 0.16 c_{p,pl}^2 + 0.009 \cdot c_{p,pl}^3 \\
16. c_{p,is} &= c_{p,isn} \cdot V_{isn}/V_{is} \\
17. c_{p,pl} &= c_{p,pln} \cdot \frac{V_{pln}}{V_{pl}} \\
18. p_{is} &= E_{is} \cdot (V_{is} - V_{isn}) + p_{isn}
\end{aligned}$$

c. Ecuaciones del sistema control barorreceptor

$$\begin{aligned}
1. \frac{dR_{s1}}{dt} &= \frac{1}{\tau_R} (\sigma_R - R_{s1}) \\
2. \sigma_R &= \frac{R_{s1max} + R_{s1min} \cdot \exp\left(\frac{x_R}{K_R}\right)}{1 + \exp\left(\frac{x_R}{K_R}\right)}
\end{aligned}$$

3. $X_R = G_{aR} \cdot (p_{sa} - p_{san}) + G_{cR} \cdot (p_{ra} - p_{ran})$
4. $R_{s1 \min} = \sigma_{Rn} - \Delta\sigma_R/2$
5. $R_{s1 \max} = R_{s1 \min} + \Delta\sigma_R \cdot (1 - \delta(t)) \cdot \epsilon(t)$
6. $d\delta/dt=0$
7. $\frac{d\delta}{dt} = \frac{[G_{\delta} \cdot (p_{lat} - p_{la}) - \delta]}{\tau_{\delta}}$
8. $\frac{dT}{dt} = \frac{1}{\tau_T} (\sigma_T - T)$
9. $\sigma_T = \frac{T_{\min} + T_{\max} \cdot \exp\left(\frac{X_T}{K_T}\right)}{1 + \exp\left(\frac{X_T}{K_T}\right)}$
10. $X_T = G_{aT} \cdot (P_{sa} - p_{san}) + G_{cT}(p_{ra} - p_{ran})$
11. $T_{\max} = \sigma_{Tn} + \Delta\sigma_T/2$
12. $T_{\min} = T_{\max} - \Delta\sigma_T \cdot (1 - \delta(t))$
13. $\frac{dV_{usv}}{dt} = \frac{1}{\tau_v} (\sigma_v - V_{usv})$
14. $\sigma_v = \frac{T_{usv \min} + T_{usv \max} \cdot \exp\left(\frac{X_v}{K_v}\right)}{1 + \exp\left(\frac{X_v}{K_v}\right)}$
15. $X_v = G_{av} \cdot (P_{sa} - p_{san}) + G_{cv}(p_{ra} - p_{ran})$
16. $T_{usv \max} = \sigma_{vn} + \Delta\sigma_v/2$
17. $V_{usv \min} = V_{usv \max} - \Delta\sigma_v \cdot (1 - \delta(t))$

Anexo 2: Parámetros del sistema de control cardiovascular con intercambio en diálisis

1. Parámetros del sistema cardiovascular

| | | |
|--|--|---|
| $C_{sa} = 4 \text{ ml/mmHg}$ | $C_{sv} = 111.11 \text{ ml/mmHg}$ | $C_{ra} = 31.25 \text{ ml/mmHg}$ |
| $C_{pa} = 6.56 \text{ ml/mmHg}$ | $C_{pv} = 25.37 \text{ ml/mmHg}$ | $C_{ra} = 19.23 \text{ ml/mmHg}$ |
| $R_{s2} = 0.2247 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $R_{s3} = 0.1124 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $R_{sv} = 0.011 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ |
| $R_{pa} = 0.1124 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $R_{pv} = 0.0056 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $L_a = 0.01 \text{ ml/mmHg/s}$ |
| $L_v = 0.062 \text{ ml/mmHg/s}$ | $V_{usa} = 611.3 \text{ ml}$ | $V_{ura} = 25 \text{ ml}$ |
| $V_{upa} = 124 \text{ ml}$ | $V_{upv} = 120 \text{ ml}$ | $V_{ula} = 25 \text{ ml}$ |
| $k_l = 20 \text{ ml/mmHg}$ | $p_{la0} = 2.8 \text{ mmHg}$ | $k_r = 34.028 \text{ ml/mmHg}$ |
| $p_{ra0} = 1.82 \text{ mmHg}$ | $V_n = 5300 \text{ ml}$ | $V_{rc} = 1300 \text{ ml}$ |
| $p_{san} = 100 \text{ mmHg}$ | $p_{svn} = 5 \text{ mmHg}$ | $p_{ran} = 4 \text{ mmHg}$ |
| $p_{pan} = 17 \text{ mmHg}$ | $p_{pvn} = 7 \text{ mmHg}$ | $p_{lan} = 6.5 \text{ mmHg}$ |
| | | |

2. Parámetros del intercambio de soluto y agua

| | | |
|--|---------------------------------|---|
| $k_{Na} = 25 \text{ ml/s}$ | $\beta_{Na} = 0.0704$ | $k_k = 6.67 \cdot 10^{-2} \text{ ml/s}$ |
| $\beta_K = 28.2$ | $k_U = 13 \text{ ml/s}$ | $\beta_U = 1$ |
| $k_f = 4 \cdot 10^{-3} \text{ L}^2 \text{ s}^{-1} \text{ mmol}^{-1}$ | $M_{eq,ic} = 150 \text{ mmol}$ | $M_{eq,ex} = 150 \text{ mmol}$ |
| $E_{is} = 2.45 \text{ mmHg/L}$ | $V_{isn} = 11 \text{ L}$ | $V_{icn} = 25 \text{ L}$ |
| $c_{p,pln} = 7.4 \text{ g/dl}$ | $c_{p,pln} = 1.37 \text{ g/dl}$ | |

1. Estado inicial

| | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| $M_{K,ic}(0) = 3535 \text{ mEq}$ | $M_{K,ex}(0) = 75 \text{ mEq}$ | $M_{Na,ic}(0) = 250 \text{ mEq}$ |
| $M_{Na,ex}(0) = 2130 \text{ mEq}$ | $M_{U,ic}(0) = 625 \text{ mmol}$ | $M_{U,ex}(0) = 625 \text{ mmol}$ |

2. Hemodiálisis

| | | |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| $Q_F = 0.2083 \text{ ml/s}$ | $Q_{inf} = 0 \text{ ml/s}$ | $c_{Na,d} = 142 \text{ mEq/L}$ |
| $c_{K,d} = 2 \text{ mEq/L}$ | $c_{U,d} = 0$ | $F_p = 0.94$ |
| $F_R = 0.72$ | $\gamma_U = 1$ | $R_{DU} = 1$ |
| $\gamma_{Na} = 0$ | $\gamma_K = 0$ | $Q_B = 3 \text{ ml/s}$ |
| $D_{Na} = 2.67 \text{ ml/s}$ | $D_K = 2.67 \text{ ml/s}$ | $D_U = 2.67 \text{ ml/s}$ |

3. Parámetros del sistema de control barorreceptor

| | | |
|---|---|-----------------------------------|
| $\sigma_{Rn} = 0.7303 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $\Delta\sigma_R = 1.4 \text{ mmHg} \cdot \text{s/ml}$ | $\tau_R = 6 \text{ s}$ |
| $G_{aR} = 0.02 \text{ mmHg}^{-1}$ | $G_{cR} = 0.7 \text{ mmHg}^{-1}$ | $\sigma_{Vn} = 2900 \text{ ml}$ |
| $\Delta\sigma_V = 500 \text{ ml}$ | $\tau_V = 20 \text{ s}$ | $G_{aV} = 10.8 \text{ mmHg}^{-1}$ |
| $G_{cV} = 417 \text{ mmHg}^{-1}$ | $\sigma_{Tn} = 0.833 \text{ s}$ | $\Delta\sigma_T = 0.75 \text{ s}$ |
| $\tau_T = 2 \text{ s}$ | $G_{aT} = 0.015 \text{ mmHg}^{-1}$ | $G_{cT} = 0 \text{ mmHg}^{-1}$ |
| $p_{lat} = 4.5 \text{ mmHg}$ | $G_\delta = 2.2 \text{ mmHg}^{-1}$ | $T_\delta = 120 \text{ s}$ |

Anexo 3: Nomenclatura

1. Sistema cardiovascular

El subíndice j indica los diferentes compartimentos del sistema cardiovascular donde j puede ser sa, arterias sistémicas; sv, venas sistémicas; ra, aurícula derecha; pa, arterias pulmonares; pv, venas pulmonares; o la, aurícula izquierda.

| | |
|--------------------|---|
| C_j | Compliancia de los compartimentos j th |
| R_j | Resistencia hidráulica de los compartimentos j th donde j puede ser sólo sv, pa, y pv |
| R_{s2}, R_{s3} | Resistencias hidráulicas de los capilares arteriales y venosos |
| L_a, L_v | Coefficientes de permeabilidad de los capilares arteriales y venosos |
| $V_{u,j}$ | Volumen en reposo de los compartimentos j th |
| k_l, k_r | Pendiente del volumen de eyección frente a la relación de la presión del lado izquierdo y derecho del corazón |
| p_{la0}, p_{ra0} | El eje x intercepta el volumen de eyección frente la relación de presión auricular del lado izquierdo y derecho del corazón |
| V_n | Volumen total de sangre en condiciones basales |
| V_{rc} | Volumen de las células sanguíneas |
| p_{jn} | Presión intravascular de los compartimentos j th en condiciones basales |

2. Sistema de Intercambio de solutos y fluidos

El subíndice representa un soluto determinado donde s puede ser K (potasio), Na (sodio) o U (urea).

| | |
|-------------------------|---|
| k_s, β_s | Coeficientes de transferencia de masa entre los compartimentos intracelular y extracelular para los solutos s |
| k_f | Coeficiente de transferencia de agua entre los compartimentos intracelular y extracelular |
| $M_{eq,ic}, M_{eq,ex}$ | Cantidades de solutos osmóticamente efectivos en los compartimentos intracelular y extracelular |
| E_{is} | Elastancia del espacio intersticial |
| V_{isn}, V_{icn} | Volúmenes basales del fluido intracelular e intersticial |
| $c_{p,pln}, c_{p, isn}$ | Concentración basal de proteínas en el fluido intersticial y plasmático |
| $M_{s,ic}(0)$ | Cantidad inicial de soluto s en el fluido intracelular |
| $M_{s,ex}(0)$ | Cantidad inicial de soluto s en el fluido extracelular |
| Q_F, Q_{inf} | Tasa de ultrafiltración y de infusión de líquido |
| $c_{s,inf}$ | Concentración de soluto s en el fluido reemplazado |
| $c_{s,d}$ | Concentración de soluto s en el dializante |
| F_P, F_R | Proporción de plasma y células sanguíneas |
| γ_s | Proporción de los células sanguíneas que participan en la transferencia a través del dializador |
| Q_B | Flujo de sangre a través del dializador |
| D_s | Dializante del soluto s |

3. Sistema de control barorreceptor

El subíndice i representa un control barorreceptor determinado donde i puede ser R, control de la resistencia sistémica, V, volumen venoso en reposo o T, control del ritmo cardiaco.

| | |
|-------------------------------|--|
| $\sigma_{in}, \Delta\sigma_i$ | Valor basal y amplitud de las característica sigmoidal estática para los i mecanismos |
| τ_i | Constante del tiempo para los diferentes mecanismos i |
| G_{ai}, G_{ci} | Ganancias centrales de los controles cardiopulmonar y arterial para los ith mecanismos |
| p_{lat} | Valor umbral de la presión de aurícula izquierda para la activación del mecanismo antipático |
| G_δ, τ_δ | Constantes de ganancia y tiempo de mecanismo parasimpático |